

HLA-Antigene
bei idiopathischer Hämochromatose

Leonhard Fischbacher

1982

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Spiess

H L A - A n t i g e n e b e i i d i o p a t h i -
s c h e r H ä m o c h r o m a t o s e

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Leonhard Fischbacher

aus

Ried

Jahr

1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität

München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Albert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 82



HLA-Antigene bei idopathischer Hämochromatose

Das Krankheitsbild der idiopathischen Hämochromatose

Im Jahre 1865 beschrieb Trousseau einen Patienten mit bronzefarbener Haut, Glukosurie und Leberzirrhose. Dies war vermutlich die erste Fallbeschreibung einer idiopathischen Hämochromatose. Troisier erkannte 1871 als erster die idiopathische Hämochromatose als eigenständiges Krankheitsbild. Die Bezeichnung "Hämochromatose" wurde 1889 von Recklinghausen geprägt, der annahm, daß die ausgeprägte Pigmentierung der Haut bei dieser Erkrankung durch Hämoglobinabbau nach Blutungen zustande komme. (32)

Die klassische Form der idiopathischen Hämochromatose umfaßt die Trias von Leberzirrhose infolge einer massiven Siderose, Diabetes mellitus und einer auffallend grau-bräunlichen Hautpigmentierung vor allem an den lichtexponierten Stellen. Als frühes Krankheitszeichen findet sich bei fast allen Patienten eine Hepatomegalie. Neben diesen Leitsymptomen treten häufig Herzrhythmusstörungen oder Herzmuskelinsuffizienz infolge von Eisenablagerungen in den Zellen des Reizleitungssystems und den Herzmuskelzellen auf.

Als Ursache der Keimdrüseninsuffizienz mit Libido- und Potenzminderung, Hodenatrophie und Verlust der Sekundärbehaarung kommt einerseits die Leberzirrhose und andererseits ein Hypopituitarismus infolge von Eisenablagerungen im Hypophysenvorderlappen in Betracht.

Die Schädigung der Adenohypophyse kann zu einer verminderten TSH- Inkretion mit einer Hypothyreose führen. Weiter endokrine Manifestationen stellen eine NNR-Insuffizienz und ein Hypoparathyreoidismus dar. Etwa die Hälfte der Patienten leiden an einer Arthropathie, die neben den großen Gelenken charakteristischerweise die Grundgelenke vor allem des Zeige- und des Mittelfingers befällt (20). Eine Chondrocalcinose kann unabhängig von einer Arthropathie oder in Kombination mit dieser vorkommen (20). Die Neuropathie wird oft als Folge des Diabetes mellitus angesehen. Auch psychische Veränderungen können auftreten, die vermutlich auf Eisenablagerungen in einzelnen Hirnregionen zurückzuführen sind. (32)

Pathophysiologie der idiopathischen Hämochromatose (i. H.)

Die aufgeführten Organmanifestationen der i. H. werden vermutlich durch die pathologischen Eisenablagerungen in allen Organen verursacht. Das Speichereisen kann bei Patienten mit dieser Erkrankung gegenüber Gesunder (1 g Speichereisen bei 3 g Funktionseisen) bis auf das 40 fache (40 g) erhöht sein. (32)

Der Pathomechanismus dieser abnormen Eisenspeicherung ist noch unbekannt. Neuere Studien der Eisen-Kinetik mit ⁵⁹Fe zeigten, daß bei Patienten mit i. H. bei normalem Eisen-gehalt der Nahrung auch die Eisenaufnahme in die Mukosazellen des Darms im Normbereich liegt, während der Eisentransfer den Mukosazellen des Darms in das Plasma gesteigert ist. Bei gesunden Kontrollpersonen gelangten nur 31 % des aus dem Darmlumen in die Mukosazellen aufgenommenen Eisens in das Plasma.

Bei Patienten mit i. H. resultiert aus einer vermehrten Übernahme von Eisen aus der Mukosazelle ins Plasma eine positive Eisenbilanz, die langfristig zur Akkumulation von 15 bis 50 g Eisen führen kann. Allmählich steigt mit dem vermehrten Transport von an Transferrin gebundenem Eisen im Plasma der Serum-eisenspiegel auf Werte über 150 mcg bei Frauen und 180mcg/100ml bei Männern an.

Hierdurch und durch die Abnahme der Transferrinkonzentration im Plasma nimmt die Sättigung des Transferrin mit Eisen von normal 30 bis 40 % auf über 80 % zu. Der Transfer von Eisen aus dem Plasma in die Parenchymzellen ist auf das 10 - 20 - fache der Norm erhöht. Dies kann nicht nur als Folge der erhöhten Transferrinsättigung oder einer vergrößerten Speicherkapazität der Parenchymzellen erklärt werden, sondern es muß eine gesteigerte Affinität der Speicherzellen für Eisen angenommen werden. Sowohl im präzirkotischen Stadium mit noch normaler Transferrinsättigung als auch bei Patienten mit Eisenmangelanämie nach abgeschlossener Aderlaßtherapie konnte eine solche vermehrte Aufnahme in die Speicherzellen nachgewiesen werden. Dagegen konnte bei Patienten mit Leberzirrhose oder Eisenmangelanämie anderer Genese keine solche Zunahme der Eisenaufnahme beobachtet werden. (32)

Bevorzugt wird das Eisen in den Parenchymzellen der Leber abgelagert und erst später auch in anderen Organen (17). Die Zellen des RES sind im präzirkotischen Stadium nur in geringem Maße beteiligt. In den Parenchymzellen wird das Eisen als Ferritin und in weit höherem Grad als Hämosiderin gespeichert. Im zirkotischen Stadium kommt es auch in RES-Zellen zu vermehrten Ferritin- und Hämosiderinablagerungen (32). Der Serumferritinspiegel korreliert mit der Ferritinsynthese im RES und steigt entsprechend in diesem Stadium an.

Durch die Eisenablagerungen allein konnten im Tierexperiment keine Gewebeschäden verursacht werden. Es kommt auch nur bei einem Teil der Patienten mit multiplen Transfusionen zur Ausbildung einer sekundären Häm siderose mit Organschädigung. Eisenablagerungen in den RES-Zellen und Ferritin allein scheinen unschädlich zu sein. Auf welche Weise die Eisenablagerungen die Organschäden hervorrufen, ist noch ungeklärt. (32) Jedenfalls weist die Tatsache der Besserung des Krankheitsbildes der i. H. durch die Entfernung des Eisens aus dem Organismus auf eine kausale Beteiligung hin.

Als Ursache der vermehrten Eisenaufnahme sowohl aus den Mukosazellen ins Plasma als auch aus dem Plasma in die Parenchymzellen könnte ein hypothetisches vermehrt oder fehlerhaft gebildetes "carrier-"Protein in den Mukose- und Parenchymzellen in Betracht kommen. Auch die Bildung eines abnormen Ferritinmoleküles wird diskutiert. (32)

Andere Hypothesen gehen von einer Insuffizienz der RES-Zellen aus, da bei der i. H. zuerst Eisen in den Parenchymzellen gespeichert wird und erst in Spätstadien auch im RES, während bei sekundären Siderosen (Bantu-Siderose, Transfusionssiderose) die Eisenablagerung bevorzugt in den RES-Zellen von Milz und Knochenmark und in den Kupffer'schen Sternzellen der Leber erfolgt (35).

(Auch in anderen Geweben wie z. B. der Synovialis werden bei i. H. Eisenablagerungen vorwiegend in den synthetisierenden Typ-B-Synovialiszellen gefunden im Gegensatz zur Eisenablagerung vorwiegend in den phagozytierenden Typ-A-Zellen bei anderen Erkrankungen wie z.B. pcP (38)

Diskussion des genetischen Ursprungs der i. H. in der Vergangenheit

Sheldon vermutete 1927 als erster (und später Lawrence 1935), daß die idiopathische Hämochromatose auf einem angeborenen Stoffwechseldefekt beruhen könnte. Mit seiner Arbeit aus dem Jahre 1935 über 300 Fälle aus der Literatur belegte er das familiäre Auftreten dieser Erkrankung. Trotzdem dauerte der Streit über den genetischen Ursprung der i. H. bis in die 60iger Jahre an, da Mac Donald 1960/1964 und Mallory 1960 die idiopathische Hämochromatose lediglich als eine Sonderform der alkoholischen Leberzirrhose betrachteten. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß bei der Alkoholzirrhose durch sekundäre Eisenspeicherung das Vollbild einer idiopathischen Hämochromatose imitiert werden kann.

Außerdem wurden bei den früheren Familienstudien auch Fälle mit sekundären Häm siderosen untersucht, so daß die Häufigkeit von familiärem Vorkommen gering war. Ferner wurden nur Patienten mit einer voll ausgeprägten Symptomatik, also der klassischen Trias von Leberzirrhose, Diabetes mellitus und Hautverfärbung, die erst im Endstadium der Erkrankung auftritt, als Fälle von i. H. angesehen, während vielfach Familienmitglieder, die nur eine Teilsymptomatik der Erkrankung boten, nicht als Hämochromatosepatienten betrachtet wurden. so ist es zu erklären, daß in Studien wie z. B. der von Finch und Finch 1955 bei 707 Patienten mit i. H. nur 7 mal ein familiäres Vorkommen festgestellt wurde. (49)

Von der Mehrheit der Autoren wird die i. H. heute als Erbkrankheit angesehen. Über den Vererbungsmodus herrscht jedoch noch Uneinigkeit.

Eine autosomal dominanten Erbgang zum Teil mit unterschiedlicher Penetranz und Expressivität nahmen Neel 1954, Finch & Finch 1955, Debré 1955, Dreyfus, Myroteaux, Schapira 1958, Bothwell 1959, Morgan 1961, Johnson 1962, Lange-Endler 1962, Balcerzak 1966, Morvan 1973 und Feller 1977 an. (44). Dagegen vermuteten Williams, Scheuer, Scherlock 1962, (49), Powell 1965, (33), Felts 1967, Sinniak 1969, Saddi-Feingold 1969/1974, Scheinberg 1973, (37), Simon, Alexandre, Bourel 1977, 1978, 1979, (42/44) und Bomford 1977 (8) einen autosomal rezessiven oder einen intermediären (kodominanten) Erbmodus. Einige Autoren diskutieren auch einen multifaktoriellen Erbgang (Sinniak 1969, Crosby 1974, (12), Grace & Powell 1974 (22). Verschiedene Formen von idiopathischer Hämochromatose mit verschiedenen Erbgang wurden von Felts 1967, Ross (35) 1975 und Crosby 1976 unterschieden. 1975 wurde von Simon et al. eine Assoziation der idiopathischen Hämochromatose mit bestimmten HLA (Human leucocyte antigen)-Antigenen entdeckt (40). Familienstudien, die daraufhin durchgeführt wurde (Simon et al. 1977 (42), Bomford et al. 1977 (8) und Lipinski 1978 (29) zeigten, daß ein autosomal rezessiver Erbgang am wahrscheinlichsten ist, aber auch ein intermediärer, pseudorezessiver oder kodominanter Erbgang nicht auszuschließen ist.

Assoziation der i. H. mit bestimmten HLA-Antigenen

Es scheinen verschiedene HLA-Hyplotypen mit i. H. assoziiert zu sein. Eine französische Arbeitsgruppe in Rennes unter Simon fand eine signifikante Häufung von HLA-A3, und HLA-B14, während eine englische Gruppe (Bomford 1977) und eine deutsche Gruppe (Dyrszka 1978/79) bei Patienten mit i. H. und A3 signifikant vermehrt beobachteten. Irische (Walters 1975), schottische (Shewan 1976), belgische (Laukens 1978) und zwei deutsche (Henke, Ungar 1978 und Kühnl, Kaltwasser 1978) Studien ermittelten eine signifikante Häufung von HLA-A3 und HLA-B7. Eine weitere französische Gruppe um Lipinski (in Paris) (1978) stellte eine signifikante Häufung von HLA-A3 und HLA-B7 und HLA-B14 fest. Eine niederländische Studie mit sehr geringer Fallzahl konnte keine Assoziation von HLA-Antigenen mit i. H. finden (Goossens 1977).

Ziele der vorliegenden Studie

Da die oben genannte Studie aus verschiedenen geografischen Gebieten Europas zum Teil zu voneinander abweichenden Ergebnissen führten und die Verteilung der HLA- Antigene in der Bevölkerung regionale Unterschiede aufweist, ist es ein Ziel der vorliegenden Arbeit, in der süddeutschen Bevölkerung die Assoziation von bestimmten HLA-Antigenen bzw. Haplotypen mit der idiopathischen Hämochromatose zu überprüfen.

Ein weiteres Ziel war es, noch nicht diagnostizierte Fälle von idiopathischer Hämochromatose unter den Familienmitgliedern der Hämochromatosepatienten zu ermitteln. Es wurde eine HLA-Typisierung aller Familienmitglieder durchgeführt, um die Eignung dieser Methode zur Frühdiagnose bzw. zur Erkennung einer genetischen Disposition zu dieser Erkrankung bei Familienmitgliedern durch den Vergleich der Typisierungsergebnisse mit denen der Propositi zu untersuchen.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung sollten soweit möglich Schlüsse auf den Vererbungsmodus der idiopathischen Hämochromatose gezogen werden.

Untersuchte Personen

In der vorliegenden Studie wurden 38 Patienten mit i. H. aus 34 verschiedenen Familien untersucht. Bei den 4 Familien mit je zwei Hämochromatosepatienten handelte es sich in zwei Fällen um Geschwister und in den beiden anderen Fällen um Vater und Tochter bzw. um Vater und Sohn. 30 Patienten waren Männer im Alter von 35 bis 75 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 53,3 Jahre. Die acht weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 41,1 Jahren waren zwischen 29 und 63 Jahre alt. Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt der Untersuchung war 4,5 Jahre. Der längste Krankheitsverlauf umfaßte 14 Jahre, der kürzeste nur zwei Monate. Für die Aufnahme in diese Studie mußten folgende diagnostische Kriterien erfüllt sein:

Der Serumeisenspiegel mußte (durch wiederholte Kontrollen gesichert) pathologisch erhöht sein (Frauen größer 150 mcg/100 ml, Männer größer 180 mcg/100 ml und die freie Eisenbindungskapazität auf Werte unter 20 % der totalen Eisenbindungskapazität abgesunken sein. Das feingewebliche Bild der Leber mußte bei Eisenfärbung den typischen Befund einer idiopathischen Hämochromatose bieten. Es durfte kein Alkoholabusus vorliegen (der Alkoholkonsum mußte kleiner als 80 g pro Tag sein.) (Ausnahmen werden bei den einzelnen Krankheitsgeschichten besprochen.) Auch andere Ursachen sekundärer Siderosen mußten ausgeschlossen sein (Transfusions-siderosen oder Störungen des hämopoetischen Systems). Weiters Befunde und Untersuchungen, die die Diagnose der i.H. unterstützten, werden bei den einzelnen Fallbeschreibungen ausgeführt.

Fall 3 wurde in diese Studie aufgenommen, obwohl er vor 3 Jahren verstorben war, da aus dem HLA-Typisierungsergebnis seiner Söhne und seiner Ehefrau sein HLA-Genotyp eindeutig geschlossen werden konnte. Ein Ziel der Studie war es, alle Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschister und Kinder) zu untersuchen. 98 Familienmitglieder erklärten sich zur Teilnahme bereit, davon waren 10 Personen Eltern, 46 Geschwister und 38 Kinder der Patienten. (2 Enkel, 1 Neffe und eine Nichte wurden auf Wunsch der Eltern ebenfalls untersucht).

Die Patienten Fall 8, 22 und 26 hatten entweder keine Familienangehörige, oder diese waren zu einer Teilnahme an der Studie nicht zu überreden.

Krankengeschichten der Hämochromatosepatienten

In den folgenden Krankengeschichten der 38 Patienten dieser Studie soll

1. dargestellt werden, welche Befunde beim einzelnen Patienten die Diagnose der idiopathischen Hämochromatose sicherten und
2. versucht werden, durch die Beschreibung der unterschiedlichen Ausprägung des Krankheitsbildes bei den verschiedenen Patienten ein Gesamtbild der Klinik der idiopathischen Hämochromatose zu vermitteln.

Fall 1. K. B. geb. 1925

Bei dem jetzt 53-jährigen Patienten wurde im Jahre 1971 eine idiopathische Hämochromatose diagnostiziert. In den Jahren davor litt der Patient an zunehmender Leistungsschwäche, an Gewichtsabnahme und an Verdauungsbeschwerden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war der Serumeisenspiegel auf über 400 mcg/100 ml erhöht. Eine Leberblindpunktion zeigt im histologischen Bild eine Siderose der Hepatozyten und einen beginnenden zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms. Die Hautfarbe des Patienten war fahlgrau. Ein Nüchternblutzucker von 149 mg/100 ml machte auf eine diabetische Stoffwechsellage aufmerksam, die sich je doch unter der frühzeitig eingeleiteten Aderlaßtherapie deutlich besserte, so daß eine medikamentöse Einstellung nicht erforderlich war. Als Zeichen einer weiteren endokrinen Störung nahmen Libido und Potenz ab und die Sekundärbehaarung verminderte sich. Ursachen sekundärer Siderosen wie Porphyrie oder Alkoholabusus wurden ausgeschlossen. Au-Ag war negativ. Zu Beginn der Therapie im Jahre 1971 wurde zweimal wöchentlich ein Aderlaß von 500 ml mit anschließender Plasmarefusion vorgenommen. In den folgenden Jahren wurden die Aderlässe in 14 tägigen Abständen durchgeführt. Seit 1976 wird diese Therapie nur noch unregelmäßig fortgeführt. Insgesamt erhielt der Patient bisher weit über 100 Aderlässe. Die Serumeisenwerte blieben im weiteren Verlauf auf über 200 (-280) mcg/100 ml erhöht. Die Transferrinwerte lagen im unteren Normbereich. Bei einer Kontrollpunktion der Leber 1978 kam wieder das histologische Bild einer Hämochromatose zur Darstellung, jedoch "mit noch nicht vollzogenem zirrhotischen Parenchymbau".

Zur gleichen Zeit führten der Nachweis von pathologischen Anti-HBs, Anti-HBc Titern zur Diagnose einer ablaufenden Hepatitis B.

In der Familiengeschichte des Patienten fiel auf, daß der Vater von K. B. im Alter von 56 Jahren an den Folgen einer Diabetes mellitus verstorben war.

An der Familienuntersuchung nahmen die Mutter, der Bruder und der Sohn des Patienten teil. Die Ergebnisse sind auf S. 79 tabellarisch zusammengefaßt.

Fall 2, H. B. geb. 1903

1968 traten bei dem zur Zeit dieser Untersuchung 75-jährigen Patienten erste Beschwerden einer Lebererkrankung auf, die aber erst drei Jahre später festgestellt wurde. Wegen ständig erhöhter Transaminasen und rezidivierendem Haut- und Sklerenikterus wurde 1976 eine Leberblindpunktion durchgeführt. Die starke Siderose der Leberparenchymzellen und eine diffuse grob disperse Eisenablagerung in den Sternzellen führte zur histologischen Diagnose einer fortgeschrittenen gering aktiven portalen Leberzirrhose bei Hämochromatose. Der Serum-eisenwert war damals auf 277 mcg/100 ml angestiegen und blieb auch im weiteren Verlauf im Bereich zwischen 200 und 230 mcg/100 ml. Seit 1963 war bei H. B. ein Diabetes mellitus bekannt, der mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden behandelt wurden, ohne daß hierdurch eine stabile Einstellung erreicht werden konnte. Ferner sicherten das bräunliche Hautkolorit und die Alkoholkarenz des Patienten die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose. Zudem litt der Patient an einer Herzinsuffizienz. Wegen einer erheblichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und des labormedizinischen Befundes wurde 1978 eine Laparoskopie mit erneuter Leberbiopsie vorgenommen. Makroskopisch fand sich ein stark vergrößerter rechter sowie ein nur leicht vergrößerter linker Leberlappen. Die starke gehöckerte Oberfläche des Organs hatte eine bräunliche Farbe.

Die Gallenblase war als Folge einer Cholezystopathie dickwandig mit dem Netz verwachsen. Sowohl laparoskopisch als auch sonografisch wurden ein mäßiger Aszites und eine Milzvergrößerung nachgewiesen. Die feingewebliche Untersuchung des entnommenen Lebergewebes sicherte erneut den Befund einer Leberzirrhose mit ausgeprägter Siderose, wobei die Eisenfärbung großschollige Eisenpigmentablagerungen in den Hepatozyten, den Sternzellen, den Gallengangseptithelien und in portalen Bindegewebszellen sichtbar machte, die im Sinne einer primären Hämochromatose gedeutet wurde. Somit ergab sich die Diagnose einer dekompensierten Pigmentzirrhose. Die akute Verschlechterung des Krankheitsbildes ließ sich durch eine immunologisch gesicherte frische Hepatitis-B-Infektion erklären, an der, der Patient zusätzlich erkrankte.

Nun wurde eine vorsichtige Aderlaßtherapie eingeleitet. Der Diabetes mellitus, in dessen Folge bereits eine diabetische Retinopathieausgetreten war, konnte nur noch mit hohen Insulingaben eingestellt werden. Unter dieser Behandlung kam es zu einer deutlichen Besserung.

Der Vater des Patienten verstarb im Alter von 60 Jahren an einem "Leberleiden", vermutlich einem Carcinom. Auch eine Schwester des Patienten, die an einer Lebererkrankung und Diabetes mellitus litt, starb schon mit 59 Jahren. Eine weitere Schwester ist an Diabetes mellitus erkrankt. Leider konnte sie ebenso wie ein weiterer Bruder des Patienten nicht zur Teilnahme an dieser Familienstudie bewegt werden, so daß in dieser nur die beiden Kinder des Patienten erfaßt wurden. (Die Ergebnisse werden auf S. 80 dargestellt.)

Fall 3, J. B. geb. 1910

Der Patient J. B. verstarb 1975 im Alter von 65 Jahren an einem primären Lebersellkarzinom. Erst im Frühjahr 1975 war bei ihm die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose gestellt worden. Der Patient klagte damals über Leistungsminderung, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit und über Schmerzen und Druckgefühle im Oberbauch. An lichtexponierten Stellen war die Haut graubraun gefärbt. Im histologischen Bild der Leber bestand eine nahezu typische Verteilung von reichlichem Eisenpigment in den meisten Hepatozyten und auch in Sternzellen. Es lag eine starke Fibrose mit beginnender Pseudilibulusbildung vor. Bei einer späteren Laparoskopie im September wurde eine Leberzirrhose festgestellt, wobei bereits einige malignomverdächtige Bezirke auffielen. Im Leberzintigramm fand sich in der erheblich vergrößerten Leber ein großer Aktivitätsdefekt im mittleren kranialen Leberrand, der bis in das zentrale Lebergebiet hineinreichte. Der Verdacht auf eine primäres Leberzellkarzinom, der aufgrund dieser Befunde erhoben wurde, konnte später im November autopsisch bestätigt werden.

Der Serumeisenspiegel des Patienten war auf 248 mcg/100 ml erhöht. Er litt an einem manifesten Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker über 150 mg/100 ml, postprandialer BZ 190 mg/100 ml), der mit Glibenclamid behandelt wurde.

Wie oben bereits berichtet, verstarb der Patient jedoch ein halbes Jahr nach der Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose. An der Familienstudie beteiligten sich die Ehefrau und die drei Söhne des Patienten. Aus den Typisierungsergebnissen dieser Familienmitglieder ließ sich, wie aus dem Stammbaum auf S. 81 zu ersehen ist, auf die beiden HLA-Haplotypen des Patienten zurückschließen.

Fall 4, G. B.

Anfang 1977 wurde bei G. B. eine idiopathische Hämochromatose diagnostiziert. Der Serumeisenspiegel war auf 259 mcg/100 ml angestiegen und die Eisenbildungskapazität zu 100 % abgesättigt. Auch das Serumferritin war stark erhöht. Im histologischen Bild des Leberpunktates kam eine ausgeprägte Parenchymsiderose zur Darstellung mit granulärer Eisenspeicherung der Leberzellen mit Betonung der periportalen Parenchymabschnitte, vereinzelt lagen kleine Gruppen von großen Siderophagen mit intensiver Eisenspeicherung intralobulär. Auch in den Bindegewebszellen der Portalfelder und in den Gallengangsepithelien war Eisenspigment abgelagert, während die Sternzellen nur teilweise eine Eisenspeicherung zeigten. Ferner lag eine geringe Fibrose vor. Die Portalfelder waren etwas verbreitert und wiesen eine geringe Kollagenfaservermehrung und eine mäßige lymphoide Infiltration auf. Einzelne septale Faserausläufer erstreckten sich ins Leberparenchym.

Bei ca. 20 % der Leberzellen bestand eine gemischttröpfige Verfettung. Eine diabetische Stoffwechsellage konnte nicht nachgewiesen werden. Therapeutisch wurde eine intensive Aderlaßbehandlung eingeleitet. Außer dem Patienten nahm dessen Schwester an der Studie teil. (S. 81).

Fall 5 a, H. B. geb. 1942

Bei diesem noch relativ jungen Patienten traten vor 8 Jahren erstmals Beschwerden einer atypischen Polyarthritiden auf. Sie befiel nacheinander die Grundgelenke des Zeige-, Mittel- und Ringfingers beider Hände und später auch beider Handgelenke (20). Ende 1978 wurde der Patient zur Abklärung dieser Beschwerden eingehend untersucht. Dabei wurde ein Serumeisenspiegel von 221 mcg/100 ml bestimmt. Kontrolluntersuchungen bestätigten dieses Ergebnis. Der höchste ermittelte Wert betrug 316 mcg/100 ml.

Zur Abklärung dieses Befundes wurde nun eine Leberblindpunktion durchgeführt. Die feingewebliche Untersuchung erbrachte eine ausgeprägte Siderose und eine Fibrose des Leberparenchyms. Damit wurde die Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose bestätigt. Eine intensive Behandlung des Patienten mit Aderlässen wurde daraufhin eingeleitet.

Fall 5 b, K. M. B. geb. 1935

Auch der sieben Jahre ältere Bruder des Patienten 5 a litt an Beschwerden in den Fingergrundgelenken des Zeige-, Mittel- und Ringfingers vor allem an der rechten Hand, aber auch im rechten Handgelenk und in beiden Knien (20). Nach der Diagnosestellung bei seinem Bruder ließ auch er sich Anfang 1979 untersuchen. Auch bei ihm war der Serumeisenwert deutlich pathologisch, nämlich 255 mcg/100 ml. Im Lebergewebe zeigte sich histologisch eine ausgeprägte Eisenpigmentablagerung in den Hepatozyten, den Gallengangsepithelien und auch in Sternzellen bei einer kräftigen portalen Fibrose, die zum Parenchymbau tendierte. Auch bei diesem Patienten wurde daraufhin eine Aderlaßtherapie begonnen.

Beim Vater der beiden Patienten ist seit Jahren ein Diabetes mellitus bekannt. Auch eine Leberzirrhose wurde bei ihm histologisch gesichert. Leider wurde bei der Untersuchung des Lebergewebes, das bei einer Gallenoperation entnommen wurde, keine Eisenfärbung vorgenommen. Wie auf S. 82 aufgeführt, betrug der Serumeisenwert bei ihm bei dieser Familienuntersuchung 170 mcg/100 ml. bei einer totalen EBK von 244 mcg/100 ml. Ein Onkel väterlicherseits (der Patienten 5a/b) verstarb mit 38 Jahren an den Folgen eines Diabetes mellitus.

In der Familiengeschichte dieser beiden Patienten sollen wiederholt (angeblich dreimal) Verwandtenehen vorgekommen sein.

An der hier durchgeführten Familienstudie nahmen die beiden Eltern, drei Schwestern der beiden Patienten, die Söhne des Patienten 5 a und ein Neffe teil. (Ergebnisse: S. 82)

Fall 6, K. G. Feb. 1923

Seit 40 Jahren leidet dieser Patient an Asthma bronchiale, das im Vordergrund seiner Beschwerden steht. 1969 wurde bei ihm eine Herzinsuffizienz festgestellt. Gleichzeitig machten erhöhte Nüchternblutzuckerwerte, die zwischen 140 und 200 mg/100 ml schwankten, auf eine Diabetes mellitus aufmerksam. Dieser konnte jedoch diätetisch eingestellt werden.

1972 wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Das histologische Präparat zeigte eine läppchenperiphere Siderose der Leberzellen im Sinne einer i. H. . Andere Ursachen einer Hämosiderose wie Porphyrie wurden ausgeschlossen. Die Serumeisenwerte lagen im Bereich um 200 mcg/100 ml (192-212). Bei einer weiteren Leberblindpunktion ein Jahr später konnte die Siderose nochmals bestätigt werden. Zudem hatte die Fibrose des Lebergewebes zugenommen. Im Desferaltest wurden in den ersten 6 Stunden 1520 mcg Eisen im Urin ausgeschieden. Auch bei einer Schwester des Patienten wurde damals ein erhöhter Serumeisenwert von 216 mcg/100 ml festgestellt, wodurch die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose beim Patienten erhärtet werden konnte.

Die gleiche Schwester nahm auch an dieser Familienstudie teil. Dagegen konnte ein 71 jähriger Bruder für eine Teilnahme nicht gewonnen werden. Eine weitere Schwester lebt im Ausland.

Fall 7, H. G. geb. 1925

Zur Abklärung eines Leberleidens wurde bei diesem Patienten im Mai 1970 eine Leberblindpunktion durchgeführt. Im histologischen Bild kam das typische Bild einer Hämochromatose mit zirrhotischem Umbau des Lebergewebes zur Darstellung. Die Haut des Patienten war graubraun verfärbt. Der Serumeisenspiegel lag über 200 mcg/100 ml (bis zu 350/100 ml). Ein Alkoholabusus wurde ausgeschlossen. Aufgrund dieser Befunde wurde eine Aderlaßbehandlung mit anschließender Plasmarefusion eingeleitet. Eine Kontrollpunktion der Leber im Jahre 1971 bestätigte den histologischen Befund.

Gegen Ende des gleichen Jahres erkrankte der Patient an einer Hapatitis, die als Behandlungsfolge anzusehen ist.

Auch 1973 zeigte sich bei einer Kontrollbiopsie der Leber immer noch eine ausgeprägte Hämosiderose mit einer portalen Mesenchymreaktion und einer deutlichen Fibrose. Bei der Serumeisenbestimmung ergaben sich Werte um 250 mcg/ 100 ml. Erst Mitte 1974 sank das Serumeisen erstmals unter 200 mcg/100 ml.

Bei einer erneuten Leberblindpunktion Anfang 1975 konnte eine deutliche Besserung im feingeweblichen Bild des Lebergewebes beobachtet werden. Es fanden sich weder stäubförmige noch körnige eisenpositive Ablagerungen in den Hepatozyten, in den Sinuszellen und im portalen Bindegewebe. Sogar die fibrotischen Veränderungen waren zurückgegangen. Das Serumeisen fiel nun sogar unter 100 mcg/100 ml. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 68 Exfusionen vorgenommen worden.

Dennoch wurde bei einer erneuten Durchuntersuchung des Patienten im Jahre 1977, obwohl nun bereits über 100 Aderlässe durchgeführt worden waren, eine ausgeprägte Beteiligung des Endokriniums im Rahmen der Grunderkrankung festgestellt.

Die Ausscheidung von 17-OH-Steroiden und von 17 Ketosteroiden lag im unteren Normbereich. Das Kortisol-Tagesprofil erbrachte Werte von 1,5 - 7,2 %. Diese Befunde wiesen auf eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz hin. Ein sekundärer Hypogonadismus konnte durch eine Testosteronspiegel von 4 ng/ml, durch niedrige Basis-LH und FHS-Werte und durch einen fehlenden Anstieg dieser Hormone im LRF-Test nachgewiesen werden.

Im Glukosetoleranztest stieg der Glukosespiegel auf einen 1-Stundenwert von 235 mg/100 ml und fiel nach 2 Stunden auf 164 mg/100 ml, nach 3 Stunden auf 42 mg/100 ml. Dieser Befund führte zur Diagnose eines subklinischen Diabetes mellitus. Auch das exokrine Pankreas war in seiner Funktion gestört. Der Patient leidet an chronischen Durchfällen. Im Stuhl konnten unverdaute Nahrungsteile nachgewiesen werden.

An der Familienstudie nahmen die beiden Brüder und die drei Kinder des Patienten teil. (Ergebnisse s. S. 84)

Fall 8, A. G. geb. 1920

Dieser Patient klagte bei der Diagnosestellung Anfang 1976 über ein Druckgefühl im rechten Oberbauch und über seit mehreren Jahren bestehenden gastrische Beschwerden. Bei der körperlichen Untersuchung war die Leber etwas konsistenzvermehrte, die Milz war normal groß und Leberhautzeichen waren nicht zu finden. Dagegen fiel eine leichte graue Verfärbung der Handflächen sowie eine allgemeine starke Bräunung der Haut auf. Bei sonst im wesentlichen normalen Leberwerten waren die Transaminasen leicht erhöht (GPT 30.50 mu/ml, GOT 25-55 mu/ml). Im histologischen Bild des Lebergewebes zeigten sich größere Bindegewebsfehler mit wenigen Lymphozyten und mit gewucherten Duktuli sowie mit knotigen Parenchymbereichen. Die Hepatozyten wiesen gelegentlich Lochkerne und vereinzelt eine Verfettung auf. In den Hepatozyten, zum Teil auch entlang des Gallensekretionsapparates und im Gallengangsepithel, aber auch stellenweise in Sinuszellen und im Bindegewebe kamen Eisenablagerungen zur Darstellung. So ergab sich insgesamt das Bild einer Pigmentzirrhose. Bei der Serumeisenbestimmung wurden Werte zwischen 214 und 300 mcg/100 ml bei Transferrinwerten zwischen 185 und 233 mg/100 ml ermittelt.

Ein Nüchternblutzuckerwert von 158 mg/100 ml sowie oraler Glukosebelastungstest mit einem Nüchternwert von 98 mg/100 ml und einem Wert von 211 mg/100 ml nach 30 Min. führten zur Diagnose eines subklinischen Diabetes mellitus. Da kein Alkoholabusus vorlag, ergab sich insgesamt das Krankheitsbild einer idiopathischen Hämochromatose.

Fall 9, C. H. geb. 1915

Die Patientin C. H. mußte sich im Jahre 1959 einer Hysterektomie unterziehen. 14 Jahre später wurde bei ihr die Diagnose einer Hämochromatose gestellt. Der Serumeisenspiegel war auf 271 mcg/100 ml bei einer freien EBK von nur 23 mcg/100 ml erhöht. Die Eisenausscheidung im Urin nach Desferalapplikation betrug 2,02 mg in sechs Stunden. Das Serumeisenferritin war auf 461 ng/ml (Normal ♀: 21 - 213 ng/ml) angestiegen. Im Lebergewebe kam bei der mikroskopischen Untersuchung eine massive Siderose ohne eine Fibrosierung zur Darstellung. Eine Rotfluoreszenz des Lebergewebes war nicht nachzuweisen. Die Porphyrinausscheidung im 24 Stundenurin lag im Normbereich.

Vier Jahre später (Ende 1977) wurde bei einer weiteren Leberpunktion bei der feingeweblichen Untersuchung keine wesentliche Progredienz festgestellt. Die Organarchitektur war mikroskopisch erhalten. Eine portale Fibrose war nur geringfügig ausgeprägt. An Entzündungszellen waren nur einzelne Lymphozyten und selten auch Granulozyten im portalen Bindegewebe vorhanden. Jedoch enthielten vor allem die periportal Hepatozyten mittel- bis grobkörniges braunes eisenpositives Pigment. Ähnliches Pigment war auch im portalen Bindegewebe und in den Gallengangsepithelien, selten auch in den Sinuszellen abgelagert. Eine Sternalpunktion zeigte eine normale Granulo- und Erythropoese und lediglich Eisenspuren. Die Sideroblasten lagen mit 37 % innerhalb des Normbereiches.

Erst jetzt wurde eine sehr intensive Aderlaßbehandlung ohne Refusion des Plasmas begonnen. Infolgedessen fiel die Urinausscheidung von Eisen im Desferaltest auf 0,594 mg in sechs Stunden.

Ein seit Beginn der Erkrankung bekannter subklinischen Diabetes mellitus hatte sich seither nicht wesentlich verschlechtert. Anfang 1978 betrug der Wert beim OGTT zu Beginn 121 mg/100 ml. Im Vordergrund der Beschwerden stehen vor allem die Gelenkschmerzen, an denen die Patientin seit 1970 leidet. Diese Arthropathie betrifft vor allem die Fingergrundgelenke des Zeige, Mittel- und auch des Ringfingers beider Hände (2o).

Auch paroxysmale Tachykardien und Angina-Pectoris-Beschwerden beeinträchtigen die Patientin sehr. Echokardiografisch und röntgenologisch war das Herz linksventrikuläre verbreitert.

Im EKG zeigte sich eine linksventrikuläre Innenschichtischämie. Dieser Befund ist jedoch wahrscheinlich auf ein Mikralvitium zurückzuführen.

Die Mutter der Patientin starb im 64. Lebensjahr. Bei ihr war ein Leberleiden bekannt.

In dieser Untersuchung wurden die beiden Kinder der Patientin erfaßt. (Ergebnisse s. S. 85)

Bei der Tochter wurde vor wenigen Jahren eine Hysterektomie vorgenommen. Sie wies bei dieser Untersuchung einmal pathologische Werte auf. (s. S. 85)

Fall 10 H. H. geb. 1921

Der 57-jährige Patient wurde im Jahre 1973 wegen seines Diabetes mellitus zur stationären Behandlung in der Klinik eingewiesen. Bei der Aufnahme bestimmt man einen Blutzuckerwert von 586 mg/100 ml. Weitere Bestimmungen ergaben Werte zwischen 480 und 570 mg/100 ml. Der Diabetes wurde mit Insulin eingestellt. Bei der Untersuchung des Patienten wurden pathologische Leberwerte festgestellt. Das histologische Bild eines Leberblindpunktates zeigte eine ausgeprägte Siderose der Hepytozyten und eine Fibrose des Lebergewebes. Der Serumeisenspiegel war auf Werte über 200 mcg/100 ml (bis mcg/100ml) angestiegen. Die Eisenbindungskapazität war zu 97 % gesättigt. Im Desferaltest wurde in den ersten sechs Stunden nur 0,475 mg Eisen im Urin ausgeschieden. In der Magenschleimhaut, die man mittels einer Magensaugbiopsie gewann, stellte man eine Siderose fest. Die Haut des Patienten wies eine blaßgraue Farbe auf. Sonografisch wies man eine Pankreasfibrose nach. Ferner bestand eine Impotentia coeundi. Die Testes waren palatorisch verkleinert.

Eine Porphyrrie wurde ausgeschlossen. Der Alkoholkonsum des Patienten beschränkte sich auf einen noch mäßigen Genuß von Bier und kam somit als Ursache der Siderose nicht in Betracht.

Der Patient wurde mit Aderlässen behandelt, die jetzt noch in sechs wöchigen Abständen vorgenommen werden. Zusätzlich erhielt er zweimal wöchentlich 500 mg Desferal. Im Verlauf der Therapie konnte der Diabetes mellitus mit oralen Antidiabetika eingestellt werden.

Der Bruder des Patienten verstarb im Alter von 28 Jahren an Herz-Kreislaufversagen. Vorher war er wegen seiner braun-grauen Hautfarbe aufgefallen. In der Klinik, in der er 1956 behandelt wurde, vermutete man eine Porphyrrie als Grunderkrankung. Leider waren hierüber keine Unterlagen vorhanden. Es läßt sich daher nur vermuten, daß hier eine sogenannte "juvenile" Form der idiopathischen Hämochromatose vorgelegen haben könnte. An der vorliegenden Studie nahmen der Halbbruder und der Sohn des Patienten teil. Beim Sohn des Patienten ist ein Alkoholabusus bekannt. (Ergebnisse s. S. 85) 1973 wurde der Sohn leberpunktiert. Eine Siderose konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Allerdings lag damals der Serumeisenspiegel mit 115 mcg/100 ml noch im Normbereich.

Fall 11 S. H. geb. 1934

Im Alter von 24 Jahren traten bei diesem Patienten Gelenkbeschwerden auf, die sowohl die kleinen Fingergelenke als auch verschiedene große Gelenke befielen. (20). Etwa 15 Jahre später verschlechterte sich zudem das Allgemeinbefinden des Patienten. Er litt unter zunehmender Müdigkeit, Erschöpfung und Leistungsschwäche. Bei der Abklärung dieser Beschwerden stellte man eine gestörte Leberfunktion fest. Bei der histologischen Untersuchung eines Leberpunktates kam eine starke Siderose der Hepatozyten zur Darstellung. Als Zeichen einer geringfügigen unspezifischen Entzündung waren die Glissonfelder schütterlymphoidzellig infiltriert. Eine geringe Fibrose war vorhanden, während ein zirrhotischer Umbau des Parenchyms fehlte. Das Serumeisen war auf 256 mcg/100 ml erhöht. die ungesättigte Eisenbindungskapazität auf 0 mcg/100 ml erniedrigt. Spätere Transferrinbestimmungen ergaben bis auf 160 mg/100 ml verminderte Werte. Die GPT lag zwischen 26 und 37 mUml. Therapeutisch wurden zunächst Desferalinjektionen vorgenommen. Später wurde der Patient mit Aderlässen behandelt. Seit Jan. 1977 wird eine regelmäßige Plasmarefusionsbehandlung durchgeführt.

An dieser Familienstudie beteiligten sich die Mutter, die Halbschwester und die beiden Töchter des Patienten.

(Vgl. S. 87)

Fall 12 W. H. geb. 1922

Etwa seit zwei Jahren vor der Diagnosestellung im Jahre 1971 litt der Patient an drückenden Oberbauchschmerzen und Blähungen. 1970 stellte man bei einer Laparoskopie eine kleinknotige Leberzirrhose fest. Aber erst ein Jahr später entdeckte man bei einer weiteren Laparoskopie im entnommenen Lebergewebe mikroskopisch eine hochgradige diffuse Siderose der Hepatozyten und der Gallengangsepithelien sowie zahlreicher Sternzellen. Eine entzündliche Aktivität war nicht nachweisbar. Dieser Befund wurde 1974 durch eine weitere Laparoskopie bestätigt. Die Haut des Patienten wies eine schmutzig-braune Farbe auf. z.B. 217 mcg/100 ml bei einer totalen EBK von 242 mcg/100 ml. Die Transaminasen waren in wechselndem Maße geringfügig angestiegen. Ein oraler Glukosebelastungstest führte zur Diagnose eines präklinischen Diabestes mellitus, der im weiteren Verlauf manifest wurde. Therapeutisch war jedoch eine diätetische ausreichend. Der Alkoholkonsum des Patienten war mäßig. Seit 10 Jahren ist er vollständig abstinent. Der Patient bemerkte im Verlauf der Erkrankung eine Potenzverminderung. Eine Hodenatrophie war feststellbar.

Die Behandlung des Patienten erfolgte mit Desferalinjektionen und Aderlässen.

Der Vater des Patienten starb an einem Leberleiden.

Bei der Schwester wurde ein Serumeisenkonzentration von 155 mcg/100 ml bestimmt. Eine Leberblindpunktion zeigte eisenpositives Pigment in den peripheren Hepatozyten, nicht jedoch in den Sternzellen. Auch bei einem Bruder wurde ein erhöhter Serumeisenspiegel festgestellt. (Da beide Geschwister in der DDR leben, konnte bei ihnen keine HLA-Typisierung vorgenommen werden.) Ein weiterer Bruder nahm dagegen an dieser Studie teil.

Fall 13 L. H. geb. 1926

1969 wurde bei dem jetzt 52-jährigen Patienten eine idiopathische Hämochromatose diagnostiziert. Im histologischen Präparat des Leberpunktates fand sich eine intensive Siderinablagerung in den Hepatozyten und auch in einzelnen Sternzellen. Die zellreichen Portalfelder waren etwas verbreitert. Ferner wurde eine spärliche Fettsteigerung festgestellt. Der Serumeisenwert betrug 193 mcg/100 ml. Die Transaminasen waren nicht erhöht. Eine Porphyrie wurde ausgeschlossen. Auch eine sekundäre Siderose aufgrund eines Alkoholkonsums von 4-5 "Halben" Bier pro Tag war unwahrscheinlich. Seit 1969 war die diabetische Stoffwechsellaage des Patienten bekannt. Damals wurde ein Blutzuckerwert von 175 mg/100 ml bestimmt. Der Tolbutamid-Test war grenzwertig pathologisch.

Bei dem 1903 geborenen Vater des Patienten wurde ebenfalls eine Leberpunktion durchgeführt. Hierbei wurde eine mäßige feinherdige Siderose der Hepatozyten und auch der Sternzellen in einem sonst unauffälligen Lebergewebe festgestellt. Der Vater verstarb inzwischen an einem Malignom.

An der vorliegenden HLA-Studie nahm der Bruder des Patienten teil. bei dem vermutlich ein übermäßiger Alkoholkonsum vorliegt.

Fall 14 W. K. geb. 1929

Fünf Jahre bevor die Diagnose einer Idiopathischen Hämochromatose gestellt wurde, traten bei diesem Patienten Gelenkbeschwerden an den Grundgelenken des Zeige- und Mittelfingers beider Hände, also an den für eine Arthropathie bei Hämochromatose typischen Gelenken (20). auf. Im weiteren Verlauf wurden das rechte Ellbogengelenk, das linke Kniegelenk und in geringerem Maße auch das rechte Kniegelenk, die Handgelenke und das rechte Hüftgelenk von der Arthropathie betroffen. Bei der Abklärung dieser Gelenkbeschwerden wurden 1976 eine Serumeisenbestimmung durchgeführt. Dabei wurden Werte von 260 bzw. 267 mcg/100 ml und eine totale EBK von 272 mcg/100 ml bestimmt.

Die Eisenausscheidung im Urin nach Desferalgabe lag bei 1269 mcg in sechs Stunden. Die Leberwerte waren im Wesentlichen normal. (GOT 23 mU/ml, PT 17 mU/ml und AP 218 mU/ml.) Schließlich wurde eine Leberblindpunktion vorgenommen. Im mikroskopischen Bild kam eine vorwiegend hepatozelluläre Siderose zur Darstellung. Im Bereich der Kanalikuli war körniges Eisenpigment abgelagert, das sich stellenweise auch in den Gallengangsepithelien und im portalen Bindegewebe fand. Zum Teil war die Organarchitektur gestört. In den Portalfeldern, die eine geringe Fibrose aufwiesen, befanden sich nur wenige Lymphozyten und Granulozyten. Eine Zirrhose lag noch nicht vor.

Der orale Glukosebelastungstest wies auf einen supklinischen Diabetes mellitus hin. Im Ekg wurde eine inkomplette Rechtsherzblock festgestellt. Die Haut des Patienten war braun verfärbt.

Zur Behandlung wurde eine Aderlaßtherapie aufgenommen. An der vorliegenden HLA Studie nahmen die drei Söhne des Patienten teil.

Fall 15 G. L. geb. 1913

Der jetzt 65-jährige Patient litt seit mehreren Jahren an unklaren Oberbauchbeschwerden und gelegentlichen kolikartigen Schmerzanfällen, die nach rechts in den Rücken ausstrahlten. 1970 wurde bei einem Krankenhausaufenthalt ein Gallensteinleiden festgestellt und eine Leberblindpunktion durchgeführt. Aufgrund des histologischen Untersuchungsergebnisses wurde die Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose erhoben. Gleichzeitig wiesen Blutzuckerwerte von über 200 mg/100 ml auf eine diabetische Stoffwechsellage hin, die eine Einstellung mit Sulfonylharnstoffen erforderlich machte. Zudem fiel die bräunlich-graue Hautfarbe des Patienten auf. Aus dem Verdacht auf eine Hämochromatose wurden jedoch zunächst noch keine therapeutischen Konsequenzen gezogen.

Im weiteren Verlauf wurde im März 1975 eine Cholezystektomie vorgenommen. Hierbei wurde eine Gewebeprobe aus der vergrößerten, derben Leber entnommen. Histologisch fand sich ein zirrhotischer Parenchymumbau des Lebergewebes mit teilweiser vollständiger Abschnürung des Parenchyms durch unterschiedlich breite Kollagenfaserzüge sowie mit Duktulusproliferation und schütterer Rundzellinfiltration. Eine unregelmäßig verteilte klein- bis mittelgroßtropfige Verfettung betraf etwa die Hälfte der Leberzellen. Alle Parenchymzellen wiesen eine hochgradige fein- bis grobgranuläre Eisenspeicherung auf, während die Sternzellen nur schwach mit Eisenpigment beladen waren. Auch in den Gallengangsepithelien und im Bindegewebe zeigten sich starke Eisenablagerungen.

Trotz der operativen Entfernung der Gallenblase blieben die unspezifischen Beschwerden des Patienten wie Einschränkung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwächen sowie Verdauungsbeschwerden und Abneigung gegen bestimmte Speisen und Alkohol weiterhin bestehen. Der Patient verlor stark an Gewicht. Es trat eine latente Herzinsuffizienz hinzu. Der Transaminasen blieben stets leicht erhöht. (GOT 29 mU/ml, GPT 23 mU/ml, yGT 24 mU/ml.) Das Serum-eisen lag mit 227 mcg/100 ml deutlich im pathologischen Bereich. Die immunologische Untersuchung ergab keinerlei Hinweise auf Autoantikörper oder auf das Vorliegen einer Virushepatitis. Ebenso wurde ein hämolytisches Syndrom ausgeschlossen. Eine sekundäre Siderose infolge eines Alkoholabusus war wegen der weitgehenden Alkoholkarenz des Patienten unwahrscheinlich. Bei einer Magenschleimhautbiopsie wurden erhebliche Eisenablagerungen vor allem in den Zellen der Fundusdrüsen festgestellt. Bei mehrfachen Kontrollen des Serumeisenspiegels ergaben sich stets Werte von über 200 mcg/100 ml bei einem auf den unteren Normalbereich erniedrigten Transferrinspiegel. Seit Mai 1976 wurde intensive Aderlaßtherapie mit Reinfusion des Plasmas durchgeführt. Allein bis Dezember 1976 wurden auf diese Weise dem Körper 16 g Eisen entzogen. Insgesamt waren bis zu Beginn des Jahres 1979 74 Liter Blut entnommen worden. Im Verlauf dieser Therapie wurde die diabetische Stoffwechsellage deutlich gebessert, so daß heute eine diätetische Einstellung möglich ist. Auch das Allgemeinbefinden des Patienten besserte sich. An dieser Familienstudie beteiligten sich vier Brüder, eine Schwester, die Tochter und ein Enkel des Patienten. Die Ergebnisse sind auf S. 89 zusammengefaßt.

Fall 16 F. L. geb. 1939

Bei diesem 39-jährigen Patienten wurden Ende 1975 im Rahmen einer Routineuntersuchung erhöhte Leberwerte festgestellt. Bei der körperlichen Untersuchung war die Leber leicht druckempfindlich und geringfügig vergrößert. Zur Abklärung wurde eine Leberblindpunktion vorgenommen, deren Ergebnis die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose sicherte. Im histologischen Bild zeigte sich eine deutliche Verbreiterung und Ausziehung der Periportalfelder mit Vermehrung des kollagenen Bindegewebes und netzförmiger Fibrose in der Umgebung. Septenbildungen im Sinne eines zirrhotischen Umbaus waren jedoch nicht erkennbar. Im periportalen Bindegewebe fand sich eine lockere Ansammlung von Lymphozyten und eine mäßige Gallengangsproliferation. In der Eisenfärbung kam eine massive Siderose zur Darstellung mit ausgeprägten Eisenablagerungen in allen Leberzellen, in den Gallengangsepithelien, in zahlreichen Kupffer'schen Sternzellen sowie in den Bindegewebszellen der Periportalfelder. Ferner waren offenbar herdförmige Leberzellen untergegangen und Sternzellknötchen entstanden, die ebenfalls hochgradig mit Eisen beladen waren.

Dieser histopathologische Befund wurde durch weitere vier Leberblindpunktionen bestätigt. Die Serumeisenbestimmung ergab einen Wert von 220 mcg/100 ml. Daraufhin wurde mit einer Plasmarefusionstherapie begonnen. Bereits nach 21 Exfusionen von je 500 ml fielen die Transaminasen (GOT von 34 auf 24 und GPT von 40 auf 20 mU/ml) ab, während der Serumeisenspiegel unverändert auf über 200 mcg/100 ml erhöht blieb. Der Transferrinspiegel lag im Normbereich. Die Aderlaßtherapie wurde in regelmäßigen Abständen fortgeführt. Bis zum Zeitpunkt dieser Untersuchung waren 122 Exfusionen vorgenommen worden.

Eine Kontrollbiopsie im September 1977 zeigte, daß sich das feingewebliche Bild der Leber nicht verschlechtert hatte und die Eisenablagerung in den Hepatozyten etwas zurückgegangen war. In den Sinuszellen fand sich kaum, in den kleinen Gallengängen nur noch stellenweise Eisenpigment. Die Organarchitektur war gut erhalten. Die kaum noch vergrößerten Portalbereiche zeigten eine geringe unspezifische Entzündung.

Seit Mitte 1978 leidet der Patient an einer Arthropathie der Zeige- und Mittelfingergrundgelenke beider Hände. (20)
Vier Schwestern, ein Bruder und die drei Kinder des Patienten wurden im Rahmen dieser Studie untersucht. Beide Eltern litten an einem Diabetes mellitus.
(Ergebnisse s. S. 90)

Fall 17 W. L. geb. 1925

Bei der jetzt 53-jährigen Patientin trat die Menopause 1969 ein. Der Serumeisenspiegel lag bei der Diagnosestellung zwischen 165 und 214 mcg/100 ml. Im feingeweblichen Bild der Leber waren vor allem reichlich fein- bis mittelgrobkörnige Eisenablagerungen in den Hepatozyten, zum Teil auch in den Kupffer'schen Sternzellen und im portalen Bindegewebe aufgefallen. Die Organarchitektur war erhalten. Es lag nur eine minimale Fibrose vor, in den Portalfeldern waren keine wesentlichen Entzündungszeichen zu finden. Im oralen Glukosetoleranztest wurde der Nüchternglukosewert mit 81 mg/100 ml, der 1-Stundenwert mit 210 mg/100 ml und der 2-Stundenwert mit 160 mg/100 ml bestimmt. Auch der Tolbutamidtest führte zu einem pathologischen Ergebnis.

Im EKG bot sich das Bild einer Störung der Erregungsrückbildung und einer aurikulären Leitungsstörung. Ferner wurden polymorphe ventrikuläre und vereinzelte supraventrikuläre Extrasystolen festgestellt. Für eine rheumatische oder eine virusbedingte Myokarditis bestand kein Anhalt.
Ein Bruder und eine Großmutter der Patientin starben an einem Diabetes mellitus.

In der vorliegenden HLA-Studie wurden die beiden Kinder der Patientin erfaßt.

(Ergebnisse S. 92)

Fall 18 J. M. geb. 1941

Die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose wurde beim Patienten J. M. im September 1971 gestellt. Der Patient klagte über eine seit zwei Jahren zunehmende Müdigkeit und Erschöpfungszustände sowie über eine Temperaturempfindungsstörung. Die Haut war grau-braun gefärbt. Die Leber war nicht vergrößert, in ihrer Konsistenz jedoch vermehrt. Im histologischen Bild bestand eine ausgeprägte Speicherung von Eisenpigment in den Hepatozyten, den Kupffer'schen Sternzellen und den Gallengangsepithelien. Im Bereich von kleinen Nekrosen lag das Eisenpigment auch frei. Es wurde nur eine geringe entzündliche Aktivität festgestellt. Das Lebergewebe war bereits zirrhotisch umgebaut. Ein Verdacht auf eine nutritiv-toxische Schädigung konnte nicht erhoben werden. Bei einer Magenschleimhautbiopsie fand sich eine Siderose, vor allem der Basalzellen. Der Serumeisenspiegel war bis auf 270 mcg/100 ml erhöht bei einer freien Eisenbindungskapazität von 0 mcg/100 ml. Das Transferrin sank erst im weiteren Verlauf auf Werte im unteren Normbereich ab (223 mg/100 ml). Die Transaminasen waren leicht erhöht: GOT 24 mU/ml und GPT 62 mU/ml; die γ GT war mit 11 mU/ml normal. Eine diabetische Stoffwechsellage konnte nicht festgestellt werden. Im EKG wies ein inkompletter Rechtsschenkelblock auf eine Myokardbeteiligung hin. Der Plasmatestosteron war normal. Der Anstieg der 17-OHCS war im ACTH-Stimulationstest jedoch zu gering. Der Patient litt zudem an einer Polyneuropathie.

Zunächst wurde eine Therapie mit Ditridentat eingeleitet. Man erzielte eine Eisenausscheidung im Urin von 250 mg in sechs Tagen. Die Behandlung mußte jedoch wegen erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen werden. Seither wird der Patient mit Aderlässen behandelt.

In diese Familienstudie wurden die drei Geschwister des Patienten einbezogen.

(Ergebnisse vgl. S. 92)

Fall 19 R.M. geb. 1940

Im Frühjahr 1970 traten bei der jetzt 38-jährigen Patientin Beschwerden im rechten Oberbauch auf. Sie beobachtete eine Dunkelfärbung des Urins. Es wurde zunächst der Verdacht auf eine Hepatitis erhoben. Von den Leberenzymen waren jedoch nur die Transaminasen leicht erhöht. AuAg war negativ. Die Höchstwerte im weiteren Verlauf betrugen für GPT 59 mU/ml, GOT 78 mU/ml und yGT 44 mU/ml. Die übrigen Leberwerte lagen im Normbereich. Lediglich das Serumeisen war auf 250 mcg/100 ml angestiegen. Eine Ursache für diesen Laborbefund konnte zunächst nicht festgestellt werden.

Ende 1976 wurde die Patientin wegen ihrer anhaltenden Beschwerden, wie Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Blähungen, Aufstoßen, Sodbrennen, Druck- und Völlegefühl in der Lebergegend, aber auch kolikartigen Bauchschmerzen mit Ausstrahlung in die rechte Schulter, Alkoholunverträglichkeit, sowie einer zunehmenden Leistungsschwäche erneut untersucht. Sonografisch und röntgenologisch kam eine gestaute Gallenblase zur Darstellung. Während der sonografische Befund ein Konkrement als Ursache wahrscheinlich machte, konnte röntgenologisch kein Hinweis dafür gefunden werden. Man entschloß sich zur Cholezystektomie. Der Operateur fand an der Einmündung des Ductus cysticus in den Choledochus ein kirschgroßes, braun-rotes Gebilde, das für die Stauung verantwortliche gemacht wurde. Gleichzeitig entnahm er eine Lebergewebsprobe. Histologisch fand sich "ein teilweise durch eine Faserkapsel abgegrenztes, lymphatisches Gewebe, wobei herdförmig trabekel-ähnliche Strukturen erkennbar waren, so daß sich das Bild eines nicht voll ausgeprägten Milzgewebes ergab". In diesem Gewebe lag eine hochgradige Siderose vor, wobei auch im Bereich der Trabekel dicht gelagerte Siderophagen erkennbar waren. Auch im Lebergewebe zeigte sich eine hochgradige Siderose der Hepatozyten und auch der Kupffer'schen Sternzellen. Die Portalfelder waren deutlich fibrös verbreitert und ausgezogen und wiesen eine gesteigerte, vorwiegend lymphozytäre Zellinfiltration auf. Herdförmig war auch eine beginnende Abschnürung von Pseudolobuli angedeutet.

Eine sideroachrestische Anämie wurde ausgeschlossen (Hb 14,2 g/100 ml, 4,4 Mio Ery).

Zur Anamnese der Patientin bleibt noch zu ergänzen, daß die Menarche mit 14 Jahren einsetzte, jedoch mit 29 Jahren eine sekundäre Amenorrhoe unbekannter Ursache auftrat. Fünf Jahre lang konnte mit Progylut ein regelmäßiger Zyklus aufrecht erhalten werden. Seit 1974 besteht jedoch wieder eine sekundäre Amenorrhoe. Weitere endokrinologische Störungen konnten nicht festgestellt werden. Auch für einen Diabetes mellitus konnte kein Anhalt gefunden werden.

Die Eisenspeicherung wurde mit Desferalinjektionen und mit Aderlässen behandelt.

An der vorliegenden Studie nahm die Schwester der Patientin teil.

Fall 20.1 J. N. geb. 1910

Der Patient J. N. verstarb Anfang 1980. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt. Als Todesursache wurde ein Pankreas-Neoplasma vermutet.

Bei J. N. wurde 1966 die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose gestellt. Seither wurden stets pathologisch erhöhte Serumeisenwerte bestimmt, die bis zu 330 mcg/100 ml angestiegen waren. Bei insgesamt vier histologischen Untersuchungen des Lebergewebes (1966, 1967, 1968, 1970) wurde teilweise bereits bei der üblichen Übersichtsfärbung eine sehr intensive bräunliche Pigmentierung der Parenchymzellen festgestellt, der bei der Eisenfärbung Hämosiderinablagerungen entsprachen. Diese Parenchymsiderose war läppchenperipher betont. Auch in den phagozytierenden Zellen der periportalischen Felder und in den Sternzellen waren stärkere Eisenablagerungen zu sehen. Ebenso enthielten die Gallengangsepithelien massenhaft Siderin. Die Glisson'schen Felder waren stark verbreitert, von ihnen zogen teilweise bindegewebige Septen in das Parenchym.

Eine Pseudolobulusbildung war nur teilweise nachweisbar. Bei der ersten histologischen Untersuchung ließ eine Zellvermehrung sowie das Vorliegen von Leberzellnekrosen eine abgelaufene Hepatitis vermuten. Später waren diese Veränderungen nicht mehr zu finden. Zeichen einer alkohol-bedingten Leberschädigung wie eine stärkere Zellverfettung waren nicht nachweisbar. Deshalb wurde trotz eines Alkoholabusus von 10 Halben Bier pro Tag die Diagnose einer familiären Hämochromatose gestellt.

Andere Organmanifestationen der Hämochromatose wie ein Diabetes mellitus wurden nicht nachgewiesen.

Der Serumferritinspiegel war 1978 und 1979 mit Werten von 1.159 ng/ml (Norm: 20 - 200) und 2.300 ng/ml (Norm: 34 - 310) stark erhöht.

In den letzten sechs Lebensjahren wurde der Patient in regelmäßigen Abständen zur Ader gelassen.

Patientin 20.2 I. N. geb. 1943

Bei der Tochter des Patienten J.N. wurden Anfang 1978 pathologische Serumeisenwerte von 268 mcg/100 ml und 228 mcg/100 ml ermittelt. Bei der stationären Abklärung wurde die Leber der Patientin geringgradig vergrößert getastet. Die Transaminasen waren mäßig erhöht (GOT 52 mU/ml und GPT 30 mU/ml). Die Gamma-GT lag allerdings bei 261 mU/ml. Der Serumferritinspiegel war auf einen pathologischen Wert von 1.265 ng/ml (Norm 20 - 200) angestiegen. Die Transferrinkonzentration war auf 175 mg/100 ml erniedrigt. Bei der feingeweblichen Untersuchung eines durch Blindpunktion gewonnenen Leberstandzylinders kam eine hochgradige Siderose zur Darstellung. Die Portalfelder waren etwas verbreitert. Innerhalb der Lobuli war keine Faservermehrung zu sehen. Ungefähr 15 % der Leberzellen zeigten eine großtropfige Verfettung, die wohl auf den bei der Patientin bekannten Alkoholabusus zurückzuführen ist.

Nach Ansicht der Pathologen kann jedoch das Ausmaß der Parenchymsiderose durch diesen Abusus allein sicherlich nicht ausreichend erklärt werden.

Eine gynäkologische Untersuchung brachte keinen Hinweis auf eine Störung der Regelblutung.

Therapeutisch wurde mit einer Aderlaßtherapie begonnen.

20.3 Sohn des Patienten 20.1, Bruder der Patientin 20.2

Im Rahmen der vorliegenden Familienuntersuchung wurde bei dem Sohn des Patienten J. N. bzw. beim Bruder der Patientin I. N. ein sehr hoher Serumeisenspiegel bei einer 100 %igen Absättigung der Eisenbindungskapazität ermittelt.

Daraufhin wurde auch bei diesem Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt. Die mikroskopische Untersuchung erbrachte eine hochgradige granuläre Eisenspeicherung des Parenchyms sowie eine vereinzelte Ablagerung von Eisenpigment in Duktulusepithelien. Eine Faservermehrung lag nicht vor. Eine mittel- bis großtropfige Zellverfettung wurde in weniger als 5 % der Zellen gefunden.

In einer Hautbiopsie aus der Axilla wurde eine mittelschwere Siderose der Schweißdrüsenepithelien sowie eine eisenpositive Pigmenteinlagerung in der Basalmembran nachgewiesen.

Auch bei diesem Patienten ist ein erheblicher Bierkonsum anzunehmen.

(Ergebnisse S. 93)

Fall 21 J. P. geb. 1926

Bei dem zum Zeitpunkt dieser Untersuchung 53-jährigen Patienten wurde vor neun Jahren, im Juli 1970, während eines Klinikaufenthaltes wegen pathologischer Leberwerte erstmals eine Laparoskopie durchgeführt. Es fand sich hierbei makroskopisch eine unregelmäßige kleinhöckrige Leberzirrhose, bei der es sich, wie die histologische Untersuchung zeigte, um eine Pigmentzirrhose mit massiver Eisenablagerung handelte. Bei der Serumeisenbestimmung ergab sich mit 260 mcg/100 ml ein deutlich pathologischer Wert, während die Transaminasen (GOT 29 mU/ml, GPT 22,5 mU/ml) nur leicht erhöht waren. Ein Nüchternblutzuckerwert von 145 mg/100 ml und ein als pathologisch zu wertendes Blutzuckertagesprofil deckten zusätzlich eine diabetische Stoffwechsellage auf. Diese Befunde führten zusammen mit einem auffallend schmutzig grau-braunen Hautkolorit nach Ausschluß eines Alkoholabusus sowie weiterer Ursachen sekundärer Siderosen zu der Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose.

Therapeutisch wurden von nun an täglich zwei Ampullen Desferal injiziert. Der Diabetes mellitus ließ sich diätetisch und mit einer 1/2 Tabl. Glibenclamid einstellen.

Zeichen einer beginnenden portalen Stauung und weiterhin hochpathologische Serumeisenwerte gaben Anlaß, im Juni 1971 zusätzlich eine Aderlaßtherapie aufzunehmen.

Eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage machte eine Einstellung mit Depotinsulin erforderlich.

Die zunehmende Verschlechterung seines Gesundheitszustandes zwang den Patienten im August 1971, sich erneut in Behandlung zu begeben. Bei der Aufnahme wurde ein pathologisches Blutzuckertagesprofil mit einem Maximalwert von 555 mg/100 ml ermittelt. Die Zuckerausscheidung im Urin betrug bis zu 80 Gramm pro Tag. Die Transaminasen waren auf über 140 mU/ml angestiegen. Eine zur Kontrolle durchgeführte Leberblindpunktion zeigte eine erhebliche Siderose der Hepatozyten, die prall mit körnigem bis scholligem Eisenpigment angefüllt waren. Ausläufer des vermehrten Bindegewebes strahlten in das Leberparenchym ein. Entzündliche Infiltrate fehlten.

Daraufhin wurde eine intensive Aderlaßbehandlung (von je 500 ml) mit anschließender Plasmarefusion eingeleitet. Die Desferalinjektion erfolgte nur noch jeden zweiten Tag. Während dieses Klinikaufenthaltes sank die Eisenausscheidung im Urin von anfänglich 13,5 mg pro 24 Stunden auf 5,1 mg ab. Die Transaminasen fielen auf nur noch leicht erhöhte Werte ab. Auch die Bromthaleinretention sank von 20 % zu Beginn auf 14,1 %. Die Eisenwerte hingegen blieben weiterhin auf über 200 mcg/100 ml erhöht. Ein Maximalwert wurde mit 323 mcg/100 ml bestimmt. Die Transferrinwerte lagen zwischen 135 und 160 mg/100 ml.

Eine erneute Leberblindpunktion im November zeigte eine erhebliche Vermehrung des kollagenreichen Bindegewebes und eine Pseudolappchenbildung, während die restlichen Parenchymzellen und die Epithelien der Gallengangswucherungen massenhaft feinkörniges Siderin enthielten. Nur stellenweise waren Entzündungszellen im Bindegewebe zu sehen.

Im weiteren Verlauf wurden nun alle 14 Tage ein Aderlaß mit Refusion des Plasmas, sowie zweimal wöchentlich eine Desferalinjektion vorgenommen. Die Eisenwerte blieben in einem Bereich um 230 mcg/100 ml. Bei zwei Leberblindpunktionen im September 1972 und im Juli 73 wurde eine weitere Zunahme der Fibrose, sowie das Auftreten von Lochkernen und einer gelegentlichen klein- bis mittelgroßtropfigen Verfettung der Leberzellen festgestellt. Bei einer Röntgenuntersuchung des Thorax fand sich beidseits eine von den unteren Hiluspolen ausgehende streifige Zeichnung, die in die Untergeschoße ausstrahlte. Dieser Befund begründete den Verdacht auf eine beginnende Lungenfibrose.

Eine Kontrollbiopsie im August 1974 zeigte erstmals einen im wesentlichen unveränderten Befund. Auch die Serumeisenwerte sanken allmählich bis in den oberen Normbereich ab. Im Desferaltest war die Eisenausscheidung normal. Bei einer ein Jahr später durchgeführten Laparoskopie wies die vergrößerte Leber einen dunkelbraun gefärbten linken Leberlappen mit einer gehöckerten Oberfläche und einer Kapselfibrose auf. Der linke Leberlappen war stärker zirrhotisch verändert als der rechte. Unter dem ursprünglichen rechten Leberlappen

fund man ein Regenerat eines neuen dicken Leberlappens. Dieser Befund erklärte die deutliche Besserung im Allgemeinbefinden des Patienten sowie die weitgehende Normalisierung der Laborwerte. Histologisch enthielten die vollkommen fettfreien Hepatozyten nur wenig körniges bis scholliges Siderin, sodaß man einen Rückgang der Siderose annehmen konnte. Auch die portale und intralobuläre Fibrose hatte nicht mehr zugenommen. Auf eine Weiterführung sowohl der Aderlaßtherapie als auch der Desferaltherapie wurde nun verzichtet. Insgesamt waren bis zu diesem Zeitpunkt weit über 100 Aderlässe durchgeführt worden.

Bei den Leberblindpunktionen 1976 und 1978 ließen sich in den Leberzellen keine Hämosiderinablagerungen finden. Die Organarchitektur blieb hingegen gestört. Von den breiten fibrosierten und mäßig stark lymphoidzellig infiltrierten Glissonfeldern strahlten breite septale Faserzüge in das Parenchym ein und führten teilweise zu knotigen Parenchymabschnürungen.

Bei einer erneuten Laparoskopie im Juni 1979 bot die Leberoberfläche ein buntes Bild und war wie bei einer Dystrophie verändert. Unter dem rechten Leberrand fand sich eine höckerige Regeneratleber. Die Venae gasticae breves waren stark gefüllt im Sinne einer portalen Hypertension. Bei der histologischen Untersuchung waren die Leberzellen erneut größtenteils kräftig mit feingranulärem Eisenpigment beladen. Das Serumeisen war ebenfalls wieder über 200 mcg/100 ml erhöht, sodaß die Aderlaßtherapie wieder aufgenommen werden mußte.

An der vorliegenden Familienuntersuchung nahmen nur die beiden Töchter des Patienten teil.

(Ergebnisse: S. 94)

Fall 22 M. R. geb. 1913

Bei dem 65-Jahre alten Patienten wurde im Mai 1971 die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose mit typischer Siderose und einer Fibrose der Leber gestellt. Die Leber war vergrößert und Konsistenzvermehrte. Bei sonst normaler Leberfunktion waren lediglich die Transaminasen grenzwertig erhöht (GOT 40, GPT 34 mU/ml). Das Serum Eisen war bis zu Werten von 270 mcg/100 ml erhöht, das Transferrin erniedrigt. Es konnte keine diabetische Stoffwechsellaage gefunden werden. Die Haut des Patienten war am ganzen Körper intensiv dunkelbraun verfärbt. Therapeutisch wurden nur unregelmäßig Aderlässe vorgenommen.

Die Mutter des Patienten verstarb 78-jährig an einem Malignom der Leber.

Fall 23.1 H. R. geb. 1920

1954 erkrankte der Patient an einer schweren Hepatitis mit ausgeprägter Hepatomegalie, jedoch ohne Ikterus. Erst 20 Jahre später wurde bei einem Kuraufenthalt die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose gestellt. Es wurde eine Laparoskopie und eine Leberbiopsie durchgeführt. Dabei wurde die Diagnose histologisch bestätigt. Im weiteren Verlauf wurden zwei Leberblindpunktionen vorgenommen, die zum gleichen Ergebnis führten. Ferner wurde ein subklinischer Diabetes mellitus festgestellt. Der Patient wurde mit Desferalinjektionen behandelt.

Zwei Schwestern des Patienten litten an Diabetes mellitus. Eine dieser beiden Schwestern verstarb im Alter von 64 Jahren.

An der HLA-Studie nahmen zwei Schwestern und die beiden Söhne teil. (Ergebnisse S. 95)

Fall 23.2 H. R. geb. 1943

Beim Sohn des Patienten 23.1 wurden 1974 pathologische Leberwerte festgestellt. Die GOT betrug 24, die GPT 44 und die yGT 32 mU/ml. Anfang 1975 wurde eine Leberpunktion durchgeführt, die histologisch eine diffuse Siderose und nur eine geringgradige Verfettung zeigte. Das Serumeisen war auf 221 mcg/100 ml bei einer totalen Eisenbindungskapazität von 253 mcg/100 ml angestiegen. Bei der laparoskopischen Abklärung der Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose wurde eine fein granulierte Leber mit fast läppchengerechter, netzig weißlicher Verfärbung bei einer hellbraunroten Grundfarbe des Organs vorgefunden. Mikroskopisch war wiederum eine ausgeprägte Siderose der Leberepithelien, der Periportalfelder und auch der Sternzellen zu sehen. Es lag nur eine geringe herdförmige mittel- bis großtropfige Zellverfettung sowie eine mäßig starke perilobuläre und intralobuläre Fibrose ohne erkennbaren Leberparenchymbau vor. Im histologischen Bild einer Hautprobe-excision aus der Axillarfalte wurde eine Siderose der Schweißdrüsen festgestellt. Beim Desferaltest wurden im 6-Stunden-Urin 2,088 mg Eisen ausgeschieden. Das Serumeisen sprach mit 234 mcg/100 ml bei vollständig abgesättigter Eisenbindeungskapazität ebenfalls für die Diagnose. Seit der Diagnosestellung wurden bei diesem Patienten ca. 60 Aderlässe von je 500 ml vorgenommen.

Fall 24 H. R. geb. 1943

Seit dem 25. Lebensjahr besteht bei dieser Patientin eine sekundäre Amenorrhö. Vor der Stellung der Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose klagte die Patientin über Oberbauchbeschwerden und Alkoholunverträglichkeit. Zu Beginn des Jahres 1978 wurde histologisch eine beginnende feinknotige Leberzirrhose mit einer ausgeprägten Siderose, wie sie für Hämochromatose typisch ist, diagnostiziert. Eine exzessive Eisenablagerung in den Magenschleimhautzellen bestätigte die Diagnose. Klinisch war die Leber leicht druckdolent und etwas vergrößert. Die Haut der Patientin hatte eine grau-bräunliche Farbe. Das Serumeisen stieg auf 230 mcg/100ml an bei einer totalen Eisenbindungskapazität von 275 mcg/100 ml. Die Eisenausscheidung im Urin betrug vor Desferalgabe 102 mcg in 6 Stunden, nach Desferalapplikation 3,393 mg im gleichen Zeitraum. Die Porphyrinausscheidung im 24-Stundenurin lag im Normbereich. Der Serumferritinspiegel war auf 9980 ng/ml erhöht. Die Aktivität der GOT lag bei 38 mU/ml, für GPT bei 54 mU/ml und die der yGT bei 129 mU/ml. Ein Zweistundenwert von 225 mg/100 ml im oralen Glukosebelastungstest wies auf einen subklinischen Diabetes mellitus hin.

Behandelt wurde die Patientin mit Aderlässen.

Bei der vorliegenden Familienuntersuchung wurden der Vater und zwei Schwestern der Patientin erfaßt. (Ergeb. S. 96) In der Familienanamnese fiel auf, daß der Großvater der Patientin mit 36 Jahren an Leberkrebs verstorben war.

Fall 25.1 W. S. geb. 1948

Die 30-jährige Patientin wurde 1973 erstmals auf das Vorliegen einer Störung des Eisenstoffwechsels untersucht, da in diesem Jahr bei ihrer Schwester die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose gestellt worden war. Zu diesem Zeitpunkt lagen jedoch der Serumeisenspiegel und die Eisenbindungskapazität noch im Normbereich.

1975 setzte bei der damals 27-jährigen Patientin eine Störung des Menstruationszyklus mit unregelmäßigen und wechselnd starken Regelblutungen ein, die bald darauf in eine seither persistierende Amenorrhoe überging. Im Rahmen der 1975 zur Klärung der Regelstörung durchgeführten Untersuchungen wurde ein Serumeisenwert von 307 mcg/100 ml ermittelt. Im Februar 1978 konnte der Verdacht auf das Vorliegen einer idiopathischen Hämochromatose durch das histologische Untersuchungsergebnis einer Leberblindpunktion und einer Nierenpunktion bestätigt werden: Im Leberpunktat waren die Parenchymzellen besonders in der Läppchenperipherie, teilweise aber auch bis an die Zentralvenen heranreichend, hochgradig mit feinkörnigem Eisenpigment beladen, während die Kupffer'schen Sternzellen fast kein Eisen enthielten. Gallepigment, Glykogen- oder Fettablagerungen im Lebergewebe waren nicht nachweisbar. Ebenso war kein vermehrter Untergang von Parenchymzellen oder eine Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen festzustellen. Die Läppchenstruktur und die Randleisten des Parenchyms waren noch gut erhalten. Das periportale Bindegewebe erschien etwas verbreitert und zeigte eine lockere, lymphozytäre Infiltration und zipfelige Ausläufer, die jedoch nicht auf das umgebende Parenchym übergriffen.

Insgesamt bot sich das Bild einer ausgeprägten, peripher betonten Siderose der Hepatozyten mit leichter periportal Fibrose und geringen entzündlichen Begleiterscheinungen. Für das Vorliegen einer Hepatitis fand sich histologisch und klinisch kein Anhaltspunkt.

Auch das Nierenpunktat wies histologisch in den Epithelzellen einzelner Tubulusabschnitte (Schaltstücke) etwas feinkörniges Eisenpigment auf.

Die im Frühjahr 1978 durchgeführten Laboruntersuchungen ergaben folgenden Befund: GOT 21 mU/ml, GPT 28 mU/ml, yGT 27 mU/ml, AP 193 mU/ml.

Der Serumeisenspiegel lag bei 332 mcg/100 ml, die totale Eisenbindungskapazität betrug 456 mcg/100 ml.

Auch bei weiteren, in größeren Abständen durchgeführten Kontrollen des Serumeisens schwankten die Werte um 300 mcg/100 ml, die EBK war hochgradig gesättigt. Bei einer Ferritinbestimmung im Frühjahr 1979 konnte ein deutlich erhöhter Spiegel von 947 ng/ml - Norm: 30 - 300 ng/ml - ermittelt werden.

Ein Diabetische Stoffwechselstörung lag noch nicht vor.

Seit der Diagnosestellung im Frühjahr 1978 unterzieht sich die Patientin einer regelmäßigen Aderlaßtherapie mit Refusion des Eigenplasmas.

Fall 25.2 H. S. geb. 1949

Bei der um ein Jahr jüngeren Schwester der Patientin hatte sich etwa seit dem 18. Lebensjahr eine sekundäre Amenorrhoe entwickelt. 1973 wurde aufgrund von auf das Doppelte der Norm erhöhter Transaminasen und eines Serumeisenspiegels von 310 mcg/100 ml eine Leber- und Nierenpunktion durchgeführt. Die Lebergewebeprobe zeigte histologisch eine stark ausgeprägte Eisenanreicherung, im Nierenpunktat fand sich eine periglomeruläre Eisenspeicherung. Es wurde von nun an eine intensive Aderlaßtherapie eingeleitet, bei der in den nächsten zwei Jahren 78 Liter Blut exfundiert wurden.

1977 wurde durch Kontrollbiopsien die nahezu vollständige Entspeicherung von Leber und Niere histologisch gesichert. Das Serumeisen war auf Werte unter 100 mcg/100 ml abgesunken. Seither ist zur Aufrechterhaltung eines normalen Serumeisenspiegels nur noch eine vierteljährlicher Aderlaß von 500 ml erforderlich.

Die Eltern und der Bruder der beiden Patientinnen wurden wiederholt auf das Vorliegen einer Eisenstoffwechselstörung untersucht, ohne daß dabei pathologische Parameter ermittelt werden konnten.

Eine Verwandtenehe ist ausgeschlossen.

An dieser Studie beteiligten sich die Mutter und der Bruder der Patientinnen. (Ergebnisse: S. 96)

Fall 26 O. S. geb. 1914

Die Diagnose einer Hämochromatose wurde bei diesem Patienten bereits 1965 gestellt und in der Zwischenzeit mehrmals durch Laparoskopien und Gewebeprobeentnahmen bestätigt. Es lag eine mäßig aktive kleinknotige komplette Leberzirrhose mit ausgeprägter typischer Eisenspeicherung im Sinne einer Pigmentzirrhose vor. 1975 lag der Serumeisenspiegel bei einem Wert von 334 mcg/100 ml bei einer totalen Eisenbindungskapazität von 371 mcg/100 ml, die GOT 49 mU/ml, GPT 80 mU/ml, yGT 141 mU/ml, IgA 500, IGG 1700, IgM 160 mg/100 ml.

AuAg und AntiAuAg waren negativ.

Eine Postprandialer Blutzuckerspiegel von 196 mg/100 ml wies auf eine diabetische Stoffwechsellage hin. Am Patienten fällt insbesondere die intensive Braunfärbung der Haut auf. Ein Alkoholabusus liegt nicht vor.

Fall 27 A. S. geb. 1932

Die Patientin wurde 1977 wegen ihrer Gelenkbeschwerden untersucht. Seit 3 bis 4 Jahren litt die Patientin an rezidivierenden Schmerzen und Schwellungen an den Grundgelenken des Zeige- und Mittelfingers und der Handgelenke. Hierbei wurde eine Hepatomegalie festgestellt, die man aufgrund des sonografischen Befundes auf eine Leberverfettung zurückführte. Die Aktivität der GOT bewegte sich in einem Bereich bis zu einem Höchstwert von 56 mU/ml, die der GPT bis zu höchstens 35 mU/ml. Die Serumeisenwerte der Patientin lagen zwischen 170 und 230 mcg/100 ml, die ungesättigte Eisenbindungskapazität war teilweise bis 0 mcg/100 ml vermindert.

Im feingeweblichen Bild des Leberblindpunktates war in den Hepatozyten, in den Gallengangsepithelien und auch im Bindegewebe reichlich körniges braunes eisenpositives Pigment abgelagert. Es lag bereits eine Leberzirrhose mit Organarchitektur, mit Bindegewebssepten und nodulären Regeneraten vor. Im Bindegewebe fanden sich einige Entzündungszellen. Dieser Befund führte zusammen mit einem Serumferritinwert von 1800 ng/ml (normal 21 - 213) zur Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose. Der Glukosebelastungstest war normal. Die Menstruationsblutung der Patientin war unregelmäßig.

Anamnestisch ist interessant, daß der Vater der Patientin mit 41 Jahren an einer Lebererkrankung mit Gelbsucht gestorben ist. An der vorliegenden HLA-Studie nahmen ein Bruder und eine Tochter der Patientin teil.

(Ergebnisse: S. 97)

Fall 28 F. S. geb. 1907

Der 71-jährige Patient litt seit 1964 an Diabetes mellitus, der zunächst mit oralen Antidiabetika eingestellt werden konnte. Die rasche Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage machte jedoch 1966 eine Umstellung auf Insulin notwendig. Aufgrund der hierbei vorgenommenen Untersuchungen wurde der Verdacht auf einen Leberschaden erhoben. 1970 wurde die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose gestellt. Bei der klinischen Untersuchung zeigte der Patient eine auffallend grau-braune Färbung der Haut, ein Fehlen der Sekundärbehaarung, eine geringe Hodenatrophie sowie eine vergrößerte etwa konsistenzvermehrte Leber. Bei der histologischen Untersuchung einer Leberbiopsie wurde eine ausgeprägte Siderose sowie eine Fibrose festgestellt. Eine Porphyrie konnte ausgeschlossen werden. Wiederholte Serum-eisenbestimmungen erbrachten Werte um 220 mcg/100 ml. Ein Alkoholabusus lag nicht vor. Von 1970 bis 1972 wurden täglich Desferalinjektionen vorgenommen, insgesamt wurden dem Patienten etwa 1000 Ampullen Desferal gespritzt. Zusätzlich führte man eine Aderlaßtherapie durch. Wiederholte Leberblindpunktionen zeigten hierauf einen Rückgang der Siderose. So ließ sich 1973 aufgrund der nur noch mäßigen Siderose im mikroskopischen Bild eines Leberpunktates die histologische Diagnose einer Hämochromatose nicht mehr verifizieren. Jedoch war die Fibrose zu einem zirrhotischen Umbau der Leber fortgeschritten. 1976 war bei einer Laparoskopie eine links stärker als rechts ausgeprägte Narbenleber zu sehen, die mikroskopisch nicht das Bild einer Leberzirrhose bot. Mikroskopisch lag eine Narbenleber mit Gallengangswucherungen vor, eine Siderose war nicht mehr nachweisbar.

Die Serumeisenwerte blieben zunächst auf pathologische Werte erhöht (bis zu 325 mcg/100 ml). Ein vorübergehender Abfall auf sehr niedrige Werte war mit einer Sturzsenkung kombiniert, deren Ursache nicht geklärt werden konnte.

1971 trat erstmals im EKG ein AV-Block 1. Grades auf, der sich bei weiteren EKG Kontrollen nicht mehr zurückbildete. Die Röntgenuntersuchung des Skeletts zeigte eine ausgeprägte Osteoporose.

Zwei Halbschwestern des Patienten, die im Ausland leben und daher nicht untersucht werden konnten, leiden ebenfalls an einem manifesten Diabetes mellitus.

1970 wurde bei dem damals 26-jährigen Sohn II 2 ein Serumeisen von 185 mcg/100 ml ermittelt. Weitere Kontrollen lieferten grenzwertige Befunde. Er spendet nun seit mehreren Jahren 1 bis 2 mal jährlich Blut.

Beim Sohn II 1 wurde 1972 ebenfalls ein erhöhter Serumeisenspiegel gefunden. Er betrug 175 mcg/100 ml. Eine Leberbiopsie erbrachte aber keinen Anhalt für eine Siderose.

Beide Söhne ließen sich im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchen.

Fall 29 W. S. geb. 1939

Bei dem erst 39-jährigen Patienten wurde 1974 eine Lebererkrankung festgestellt, ohne daß die Ursache abgeklärt werden konnte. Bei einer erneuten Durchuntersuchung Ende 1978 wurden folgende Befunde erhoben: Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine bräunliche Hautfarbe auf, die Leber war nicht vergrößert. Die Enzymaktivität der Gamma-GT lag zwischen 50 und 100 mU/ml, die der GOT war bis 37 mU/ml und die der GPT bis 58 mU/ml angestiegen. Eine Immunität gegen Hepatitis A oder B ließ sich serologisch nicht nachweisen. IgA, IgG und Gamma-Globulin waren normal. Im histologischen Bild der Leber zeigte sich eine deutlich ausgeprägte, in allen Läppchenabschnitten entwickelte, körnige Siderose der Hepatozyten, die in der Läppchenperipherie am stärksten war. Eine Siderose der Sternzellen war weniger intensiv. Die Portalfelder waren regelrecht strukturiert. Jegliche entzündliche Infiltrate fehlten. Die Hepatozyten wiesen teilweise eine Kernglykogenose (Lochkerne), jedoch keinerlei Verfettung auf. Ein hämolytischen Syndrom als Ursache der Siderose konnte ausgeschlossen werden. Das Serumeisen war auf Werte zwischen 183 und 260 mcg/100 ml erhöht. Ein Transferrinspiegel von 205 mg/100 ml ließ zunächst noch mit der Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose zögern. Da jedoch die ungesättigte Eisenbindungskapazität bei der vorliegenden Untersuchung auf 0 vermindert war bei einem Serumeisen von 206 mcg/100 ml, kann an dieser Diagnose kaum ein Zweifel bestehen. (vgl. S. 98)

Der Vater des Patienten leidet an einem manifesten Diabetes mellitus.

Bei den Eltern und der Schwester des Patienten konnte im Rahmen dieser Untersuchung nur eine HLA-Typisierung durchgeführt werden.

Fall 30 J. S. geb. 1924

Der 54-jährige Patient, der während des Krieges an einer Gelbsucht erkrankt war, mußte sich im Februar 1971 wegen wiederholter Beschwerden im rechten Oberbauch und intermitterender Durchfälle in klinischer Behandlung begeben. Bei der körperlichen Untersuchung war der rechte Oberbauch druckempfindlich und die Leber leicht vergrößert. Die Transaminasen-GOT 40 mU/ml und GPT 25 mU/ml - waren nur leicht, die GLDH mit 7.3 mU/ml deutlich erhöht. Auch die Bromthaleinretention war mit 11 % pathologisch. Mit Hilfe des oralen Glukosebelastungstests mit einem Nüchternblutzucker von 85 mg/100 ml, einem 1 Stundenwert von 190 mg/100 ml und einem 2 Stundenwert von 192 mg/100 ml konnte ein subklinischer Diabetes mellitus diagnostiziert werden.

Die Leberblindpunktion zeigt im feingeweblichen Bild eine schwere Siderose der Hepatozyten mit Eisenablagerungen auch in den Epithelien der Gallengänge sowie in den Periportalfeldern, den Bindegewebszellen und den Sternzellen. Von den mäßig verbreiterten Bindegewebsfeldern zogen teilweise Ausläufer ins Parenchym. Auch einzelne Zellnekrosen und eine klein- bis mittelgroßtropfige Leberzellverfettung fielen auf. Aufgrund dieser histologischen Befundes wurde das Vorliegen einer idiopathischen Hämochromatose angenommen, zumal kein Alkoholabusus vorlag.

Bei einer Beckenkammbiopsie im Juni 1971 kam eine mäßige bis ausgeprägte Siderinspeicherung im Knochenmarksretikulum zur Darstellung. Die bei einer Gastroduodenoskopie im September 1976 entnommenen Gewebeproben zeigten eine normale Duodenal- und Antrumschleimhaut, in der Korpusschleimhaut fand sich jedoch eine Hautzellsiderose, wie sie für Hämochromatose typisch ist.

Bei einer erneuten Leberblindpunktion wurde eine erhebliche Zunahme der Eisenablagerung in den Parenchymzellen der Lappchenperipherie festgestellt. Die Eisenablagerung fiel bereits bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung auf. Zeichen einer entzündlichen Reaktion fehlten.

Die Serumeisenbestimmung erbrachte einen Wert von 267 mcg/100 ml. Die Transaminasen hatten sich (GOT 61 mU/ml, GPT 106 mU/ml, Gamma-GT 35 mU/ml) verschlechtert.

1977 konnte bei einer Laparoskopie mit Leberpunktion die schwere Siderose erneut bestätigt werden. Die Architektur des Lebergewebes war erheblich gestört. Die breit ausgezogenen Portalfelder griffen mit bindegewebigen Bändern ins Parenchym über. Ein vollständiger pseudolobulärer Umbau lag jedoch noch nicht vor. Bei einer erneuten oralen Glukosebelastung stiegen die Zuckerwerte auf über 200 mg/100 ml. Ein pathologischer Blutzuckertagesprofil führte zur Diagnose eines klinischen Diabetes mellitus.

Der Patient wurde zunächst zur sporadisch, später aber regelmäßig mit Aderlässen und Plasmarefusion behandelt.

Ein Onkel des Patienten war an einer Lebererkrankung verstorben. Beim Sohn des Patienten wurden bei vorangegangenen Untersuchungen Serumeisenspiegel von über 150 mcg/100 ml festgestellt.

Die Ergebnisse der Untersuchung der beiden Kinder des Patienten sind auf S. 99 dargestellt.

Fall 31 G. T. geb. 1905

Die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose wurde bei dem jetzt 73 Jahre alten Patienten im Herbst 1965 histologisch gesichert. In den folgenden Jahren wurde der Patient mit mehreren hundert Desferalinjektionen und z. T. auch oraler Desferalapplikation behandelt. Der Serumeisenspiegel blieb dennoch, wie zahlreiche Kontrollen zeigten, immer im Bereich zwischen 190 und 230 mcg/100 ml bei einer teilweise 100 %igen Absättigung der Eisenbindungskapazität.

Im weiteren Verlauf trat ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, in den Vordergrund des Krankheitsgeschehens. Die Therapie erfolgt mit morgens 32 - 36 und abends 16 I. E. Insulin. Die Haut des Patienten ist bräunlich verfärbt.

Im Okt. 1978 wurden folgende Laborparameter bestimmt:

Serumeisen 190 mcg/100 ml, Transferrin 148 mg/100 ml

GOT 39 mU/ml, GPT 36 mU/ml und Gamma-GT 120 mU/ml.

Bei dem jetzt 41-jährigen Sohn des Patienten ist seit 1971 ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus bekannt.

Die Untersuchungsergebnisse des Sohnes und Bruders des Patienten sind auf S. 99 zusammengefaßt.

Fall 32 J. W. geb. 1917

Bei dem jetzt 61-jährigen Patienten wurde 1965 bei einem Krankenhausaufenthalt eine leichte Erhöhung der Transaminasen sowie ein erhöhter Bilirubinspiegel (1,89 mg/100 ml) und eine leicht pathologische Bromthaleinretention (9,1 %) festgestellt. Die Serumeisenbestimmung ergab einen Wert von 294 mcg/100 ml. Bei der daraufhin durchgeführten Leberblindpunktion zeigte sich histologisch eine hochgradige vorwiegend periphere Siderose mit starker Fibrose bei noch fehlendem zirrhotischem Umbau des Parenchyms. Zeichen einer chronischen Entzündung fehlten.

Der Desferaltest erbrachte eine deutlich pathologische Menausscheidung von 7,3 mg Eisen in 24 Stunden.

Eine Hautbiopsie zeigte eine Hyperpigmentation der Basalis, jedoch keine Siderinablagerung.

Die daraufhin durchgeführte Desferalbehandlung von täglich 1 g Desferal i. m. und 500 mg oral erzielte eine vermehrte Eisenausscheidung im Urin von bis zu 80 mg pro Tag.

Bei einer Kontrollbiopsie nach fünf Monaten war eine Rückbildung der Eisenablagerung vor allem läppchenzentral festzustellen. Dieser Befund konnte bei einer weiteren Leberblindpunktion 1968 bestätigt werden. Die Eisenspeicherung war vorwiegend peripher, nur geringgradig intermediär im Lebergewebe lokalisiert. Eine Begleitfibrose oder Zeichen einer chronischen Entzündung fehlten. Der Serumeisenspiegel blieb hingegen bei mehrfachen Kontrollen stets über 200 mcg/100 ml erhöht.

Auch die leicht erhöhte Transaminase bestand weiterhin.

Im weiteren Verlauf wurden nur noch sporadisch Aderlässe vorgenommen. Bei einer 1975 durchgeführten Leberblindpunktion wurde ein zirrhotischer Umbau des Lebergewebes im feingeweblichen Bild diagnostiziert.

In den letzten Jahren litt der Patient zunehmend unter Gelenkbeschwerden. Der Vater des Patienten starb mit 40 Jahren. Er litt an einem schweren Diabetes mellitus.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die beiden Schwestern und der Sohn des Patienten untersucht.

(Ergebnisse S. 100)

Fall 33 A. W. geb. 1936

Der 42-jährige Patient erkrankte 1974 an einer Hepatitis. Damals wurde bereits eine Siderose der Leber festgestellt. 1977 zwangen Verdauungs- und Kreislaufstörungen den Patienten, sich erneut in stationäre Behandlung zu begeben. Der Patient litt an starkem Juckreiz. Bei der Leberblindpunktion fand sich eine aufgeprägte Siderose im Sinne einer Hämochromatose mit einer herdförmigen portalen, septalen Fibrose und zuminderst herdförmigem zirrhotischen Umbau des Parenchyms. Das Serumeisen war auf Werte bis 260 mcg/100 ml angestiegen, während die Transferrinkonzentration 245 mg/100 ml betrug. Die GOT war mit 25 mU/ml und die GPT mit 65 mU/ml etwas erhöht, die Gamma-GT blieb im Normbereich. HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc und Anti-HAV waren negativ.

Im Schleimhautbiopsien aus dem Gastroduodenaltrakt kam keine Siderose zur Darstellung. Auch eine Pankreasfunktionsprüfung blieb ohne pathologischen Befund.

Im Ekg bot sich das Bild eines überdrehten Linkstyps und es bestand der Verdacht auf einen linksanterioren Hemiblock. Eine Porphyrie sowie ein Alkoholabusus als Ursachen sekundärer Siderosen wurden ausgeschlossen. (Ergeb. S. 100)

Im weiteren Verlauf lagen die Serumeisenwerte im Bereich von 200 bis 270 mcg/100 ml. Die Transaminasen bewegten sich ebenso wie die Gamma-GT im Bereich von 20 bis 25 mU/ml. Der Patient wurde mit wöchentlichen Aderlässen von je 500 ml und anschließender Plasmarefusion behandelt.

Bruder A. W. geb. 1925

Bei diesem Bruder wurde inzwischen, veranlaßt durch die hochpathologischen Serumeisenwerte, die ebenso wie die HLA-Typen im Rahmen der vorliegenden Studie bestimmt wurden, eine idiopathische Hämochromatose diagnostiziert. Histologisch wurde neben der typischen Siderose ein zuminderst herdförmig zirrhotischer Umbau des Parenchyms festgestellt. Gastroskopisch wurden bereits Ösophagusvarizen Grad I festgestellt.

Insgesamt wurden in dieser Familienstudie drei Schwestern, zwei Brüder, der Sohn des Patienten sowie die Tochter des Bruders A.W. untersucht. Die Ergebnisse sind auf S. 100 aufgeführt.

Fall 34 B. W. geb. 1939

Beim Patienten B. W. konnte die idiopathische Hämochromatose in einem noch sehr frühen Stadium diagnostiziert werden. 1960 und 1961 erkrankte der Patient innerhalb kurzer Zeit zweimal an einer ikterischen Hepatitis, die sich durch die noch jetzt nachweisbaren Anti-HBs, Anti-HBe und Anti-HAV Titer als Hepatitis A und Hepatitis B identifizieren ließen. Seither leidet der Patient an Blähungen und an leichter Ermüdbarkeit. 1974 wurden bei einer Routineuntersuchung erneut pathologische Leberwerte ermittelt. Erst 1976 führte man aufgrund erhöhter Transaminasen und eines Serumeisenspiegels von 195 mcg/100 ml eine Leberblindpunktion durch.

Es lag eine ausgeprägte Siderose der Hepatozyten und in geringerem Maße auch der Sternzellen, sowie eine herdförmige portale Entzündung bei gleichzeitig geringer Leberzellverfettung und Kernglykogenose vor. Dieser Befund wurde durch eine Kontrollbiopsie 1978 bestätigt.

Der Serumeisenspiegel stieg im weiteren Verlauf bis auf 276 mcg/100 ml, während das Transferrin von zunächst normalen Werten auf gering pathologische Werte (195 mg/100 ml) abfiel. Die Transaminasen waren zum Teil leicht erhöht, zum Teil lagen sie im Normalbereich. Trotz der Kernglykogenose war noch keine diabetische Stoffwechsellaage nachweisbar. Auch die Haut des Patienten ließ noch keine Verfärbung erkennen. Der Patient wird mit Aderlässen und Plasmarefusion behandelt. Die Ergebnisse dieser Studie, die bei den Eltern, bei drei Schwestern und bei zwei Brüdern des Patienten ermittelt wurden, sind auf S. 102 zusammengefaßt.

Methoden

1. Die Identifizierung der HLA-A und HLA-B Antigene wurde mit Hilfe des Lymphozytotoxizitätstests nach Terasaki und McClelland durchgeführt. (2)
2. Die HLA-DR Antigene wurden an B-Zell-Präparationen mit dem Mikrolymphocytotoxizitätstest von Rood et al. bestimmt. (2)
3. Die Serumeisenkonzentration und - indirekt - die ungesättigte Eisenbindungskapazität wurden photometrisch unter Zusatz von sulfoniertem Bathophenanthrolin als spezifischem Eisenreagenz gemessen.
4. Zur statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden der χ^2 - Test (mit der Korrekturformel nach Yates), der U-Test für unpaare Parameter nach Wilcoxon, Mann und Whitney und der t-Test verwendet.
Bei der Untersuchung der Assoziation von HLA-Antigenen und Haplotypen mit der i.H. wurde eine Korrektur des zum χ^2 - Wert gehörigen p-Wertes durch Multiplikation mit der Anzahl der untersuchten Parameter (hier HLA-Antigene) vorgenommen. Dies dient der Vermeidung des I Fehlers.

Ergebnisse der vorliegenden Studie

Ergebnisse der HLA-Typisierung und B-Zelltypisierung bei
38 Hämochromatosepatienten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der HLA-Typisierung und B-Zelltypisierung bei 38 Hämochromatosepatienten zusammengefaßt. (Miteinander verwandte Patienten werden durch eine gemeinsame Fallnummer gekennzeichnet.)

Tabelle 1			
Fall	HLA-Phänotyp	HLA-Genotyp	DR
1.K.B.	A1, A3, B7,	A3, B7/ A1, BX	2/4
2.H.B.	A2, A3, B5, B12,	A3, B5/ A2, B12 ¹⁾	
3.J.B. +	A3, A8, B13	A3, B8/ A3, B13	
4.G.B.	A3, A2, B5, B7,	A3, B7/ A2, B5 ¹⁾	
5.1H.B.	A1, A2, A8, BW16,	A1, B8/ A2 BW 16 ²⁾	Ø
5.2K.M.B.	A2, A3, A7, BW16,	A3, B7/ A2 BW 16 ²⁾	
6. K. G.	A 1, A2, B5, B8	A1, B8/ A2, B5 ²⁾	
7. H. G.	A1, AW30, B7, B8,	AW30, B7/ A1, B8	2/5
8. A. G.	A3, B7, BW35	A3, B7/ A3, BW35 ³⁾	5
9. C. H.	A3, B7, BW35	A3 BW35/ A3, B7 ³⁾	3 ⁴⁾

Tabelle 1

Fall	HLA-Phänotyp	HLA-Genotyp	DR
10. H. H.	A3, B7, B14	A3, B14/A3, B7 ³⁾	2/7
11. S. H.	A3, B27, BW35	A3, BW35/A3, B27	
12. W. H.	A1, AW30, BW40, BW44	⁵⁾	1
13. L. H.	A1, A2, BW15, BW17	A2, BW15/A1, BW17	7
14. W. K.	A2, A9, (W24), B27	A2, B27/A9, B27	
15. G. L.	A2, A3, B7, BW16 (W38)	A3, B7/A2, BW16	2 ⁴⁾
16. F. L.	A9, A11, B12(44), B14	A9, B12/A11, B14	3/7
17. W. L.	A3, AW25, B7, B,18	A3, B7/AW25, B18	2 ⁴⁾
18. J. M.	A2, A3, B5, B12(45)	A2, B5, /A3, B12	3
19. R. M.	A3, B7,	A3, B7/A3, B7 ³⁾	7
20.1 J.N.	A1, A2, B8, B12 (44)	A1, B8/A2, B12	1/5
20.2 I.N.	A2, A3, B7, B12 (44)	A3, B7/A2, B12	1/2
21. J. P.	A1, A11, B8, BW16 (39)	A1, B8/A11, BW16	2
22. M. R.	A3, B7,	A3, B7/A3, B7 ³⁾	2 (8)
23.1 H.R.	A3, AW32, B27, BW40	A3, B27/AW32, BW40	2
23.2 H.R.	A1, AW32, B8, BW40	A1, B8/AW32, BW40	Ø
24. H. R.	A2, BW16 (39), B27	A2, B27/A2, BW16	
25.1 W.S.	A2, A3, B5, BW35	A2, B5/A3, BW35	2/6
25.2 H.S.	A2, AW24, B7, BW40	A2, BW40/AW24, B7	
26. O. S.	A2, A9, B12, BW15	⁵⁾	7
27. A. S.	A1, A2, BW15, BW37	A2, BW15/A1, BW37	
28. F. S.	A11, A28, BW16, BW35	A11, BW35/A28, BW16	1

Tabelle 1			
Fall	HLA-Phänotyp	HLA-Genotyp	DR
29. W. S.	A3, B7, BW40	A3, B7, / A3, BW 40	2
30. J. S.	A9, A 10 (W25), B7, B18	A10, B18 / A9, B7	2/6
31. G. T.	A2, A3, B7, BW 44	A2, B7 / A3, BW 44	5/6
32. J. W.	A3, B7, BW 35	A3, B7 / A 3, BW35	1/6
33. A, W.	A1, A3, B7	A1 BX / A3, B7	2 4)
34. B. W.	A3, B8	A3, B8 / A3, B8	6/7

Erläuterung zu Tabelle 1

- 1) diese HLA-Genotypen wurden als wahrscheinlichste Haplotypen aufgrund der einzelnen Haplotypenfrequenzen angenommen, da sich in diesen Fällen kein eindeutiges Ergebnis mit Hilfe der Typisierung der Familienmitglieder ermitteln ließ.
- 3) aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für "Blank" für den A- bzw. den A- und B-Lokus wurde hier Homozygotie für HLA-A 3 bzw. HLA-A 3 und B 7 angenommen.
- 2) da hier der B-Lokus nur mit dem Gruppenantigen BW 6 bestimmt wurde, wurde das B-Antigen aus dem Typisierungsergebnis der Familienmitglieder abgeleitet
- 4) das DR-Antigen wurde aus dem Typisierungsergebnis der Familienmitglieder ermittelt.
- 5) da keine Familienmitglieder zur Teilnahme bereit waren, konnten die Haplotypen nicht ermittelt werden.

Häufigkeitsverteilung der HLA-, A, B und DR-Antigene bei den untersuchten Hämochromatosepatienten

Die Häufigkeitsverteilung der im Phänotyp der untersuchten Hämochromatosepatienten vorkommenden HLA-Antigene ist aus den folgenden Tabellen zu ersehen.

Bei Homozygotie für ein Antigen wurde dies nur einfach gewertet.

Um die 8 Patienten, von denen jeweils zwei miteinander verwandt sind, in die Auswertung miteinzubeziehen, wurde, um einen statistischen Fehler zu vermeiden, je ein Propositus gewählt. (Die Kriterien für deren Auswahl wird bei der Diskussion der Familienstammbäume erläutert.) Da von den vier Patientenpaaren nur jeweils einer HLA-A3 aufwies, wurden nur zwei Propositi mit HLA-A3 in die Auswertung einbezogen. In der Tabelle 2 wird in der 2. Spalte die absolute und in der 3. Spalte die prozentuale Häufigkeit der bestimmten Antigene bei den 34 Patienten aufgeführt.

Zum Vergleich werden wegen der oben erwähnten Bedenken bei der Einbeziehung der miteinander verwandten Patienten in Spalte 4 und 5 die absolute und prozentuale Häufigkeit der Antigene bei allen 38 Patienten dargestellt, wobei Antigene, die bei jeweils zwei miteinander verwandten Patienten doppelt auftraten, nur einfach gezählt wurden.

In der 6. Spalte wird die prozentuale Verteilung der HLA-Antigene bei 964 gesunden Kontrollpersonen angegeben. (Joint report 1976) (2).

Tabelle 2

HLA-A	Absolute Prozentuale Häufigkeit bei 34 H.		Absolute Prozentuale Häufigkeit bei 38 H.		Prozentuale H. bei 964 Kontr.
1	10	29,4	11	28,9	26
2	14	41,2	14	36,8	44
3	20	58,8	22	57,9	26
9	4	11,7	5	13,2	23
10	2	5,9	2	5,3	15
11	3	8,8	3	7,9	10
28	1	2,9	1	2,6	7
W 30	2	5,9	2	5,3	4
W 32	1	2,9	1	2,6	7
HLA-B					
5	5	14,7	5	13,2	11
7	15	44,1	18	47,4	27
8	7	20,6	8	21,1	17
12	7	20,6	7	18,4	22
13	1	2,9	1	2,6	7
14	2	5,9	2	5,3	7
W 15	3	8,8	3	7,9	13
W 16	5	14,7	5	13,2	10
W 17	1	2,9	1	2,6	8
18	2	5,9	2	5,3	12
27	4	11,7	4	10,5	10
W 35	6	17,6	6	15,8	19
W 37	1	2,9	1	2,6	5
W 40	3	8,8	4	10,5	10

Bei den als Propositus der jeweiligen Familie ausgewählten Hämochromatosepatienten handelt es sich um Patient 5.1. H. B., 20. 1 J. N., 23. 1 H. R. und 25. 1 W. S..

In Tabelle 3 wird die Häufigkeitsverteilung der DR - Antigene dargestellt. DR - Antigene wurden nur bei 28 Patienten ermittelt. Analog zu Tabelle 2 werden in Spalte 2 und 3 die absolute und die prozentuale Häufigkeit der DR - Antigene bei 25 Hämochromatosepatienten, darunter drei Propositi (20.1, 23.1 und 25.1), aufgeführt und mit der in Spalte 4 angegebenen Verteilung der DR - Antigene bei 100 gesunden Kontrollpersonen verglichen (3).

Tabelle 3			
DR - Antigen	absolute Häufigkeit bei 25 Patienten	prozentuale Häufigkeit bei 25 Patienten	Häufigkeit bei 100 Kontrollen
1	4	16	20
2	12	48	28
3	3	12	20
4	1	4	27
5	4	16	20
W 6	5	20	21
7	6	24	28
W 8	1	4	3

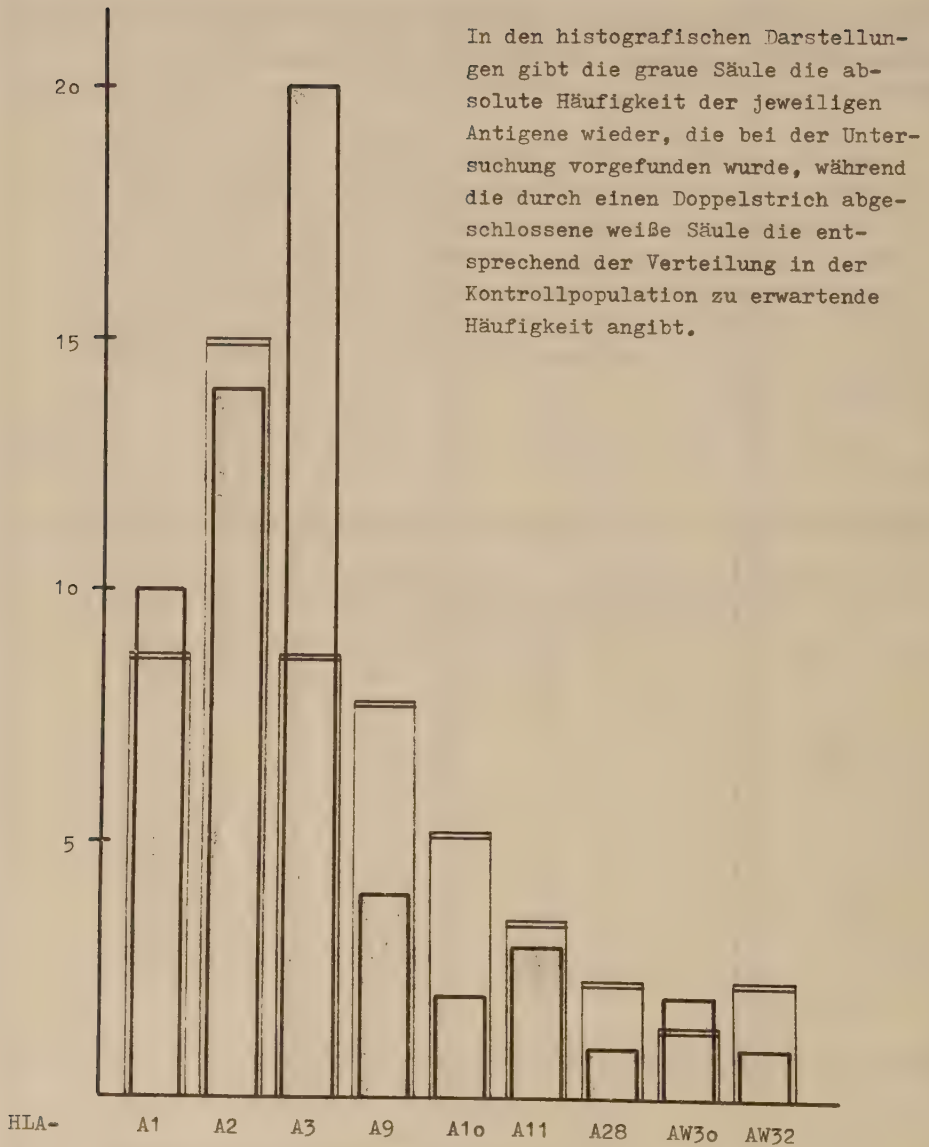


Abb. 1 Histografische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der HLA-A Antigene bei 34 Hämochromatosepatienten

Abb. 2 Histogrammatische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der HLA-B Antigene bei 34 Hämochromatosepatienten

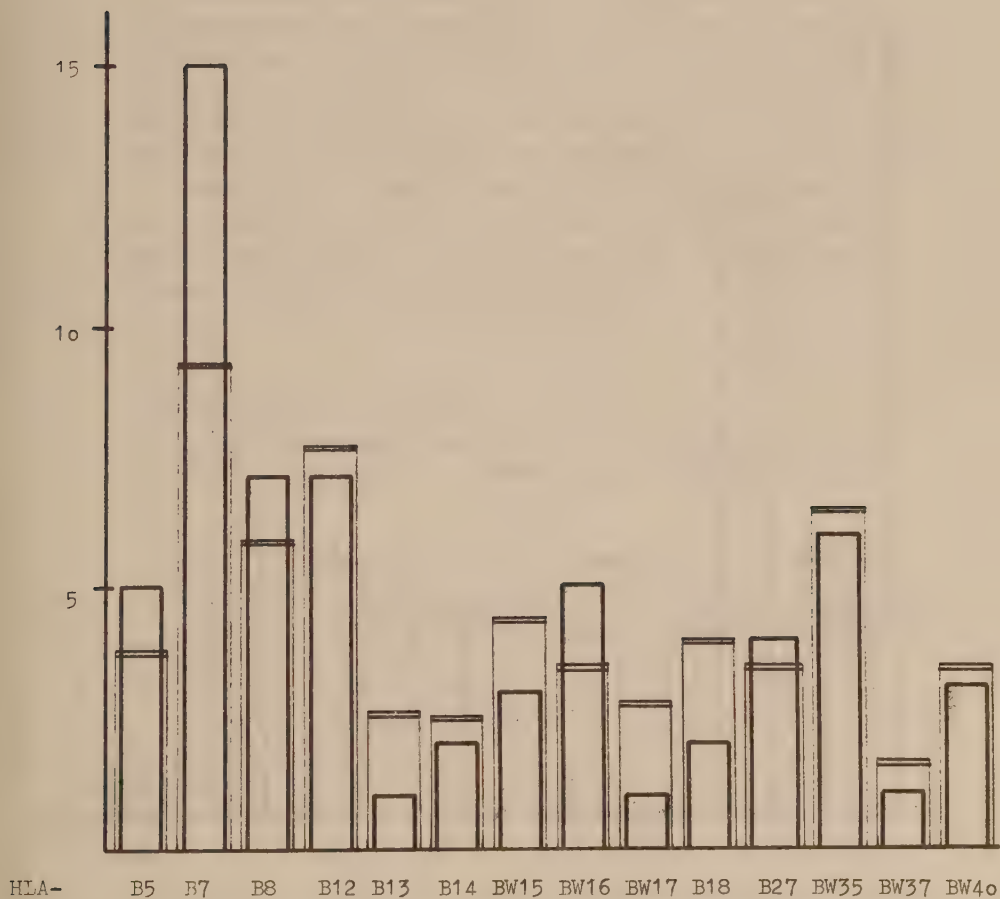
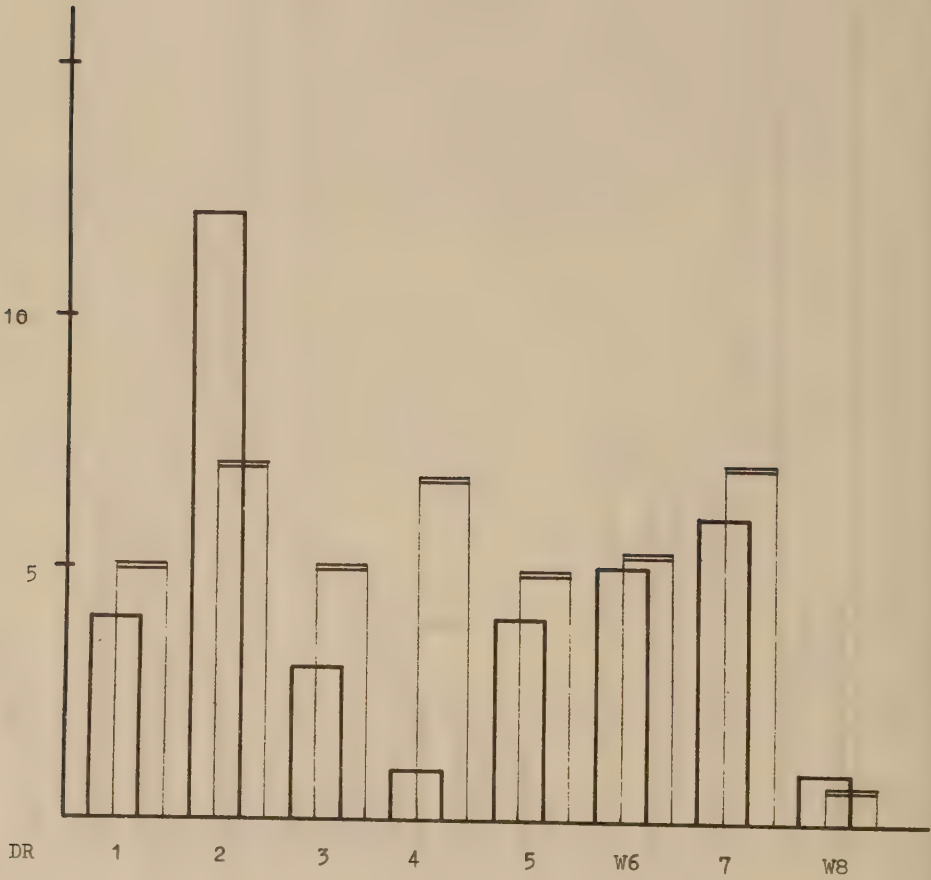


Abb. 3 Histogramm der Häufigkeitsverteilung der DR-Antigene bei 25 Hämochromatosepatienten



Statistische Auswertung der Häufigkeitsverteilung der HLA-A, B und DR-Antigene bei 34 unverwandten Patienten

Die Häufigkeitsverteilung der HLA-A, B und DR-Antigene bei 34 unverwandten Hämochromatosepatienten, darunter den vier Propositi aus den vier Familien mit je zwei erkrankten Mitgliedern, wird mit Hilfe des χ^2 -Testes und der Berechnungsformel für χ^2 nach Yates mit der Verteilung der gleichen HLA-Antigene in den oben bezeichneten Kontrollgruppen verglichen. Die Berechnung wird durchgeführt für die Häufigkeiten von HLA-A3, HLA-B7 und DR2, für die sich, wie aus der obigen Darstellung ersichtlich, in der Gruppe der 34 Hämochromatosepatienten gegenüber der Kontrollpopulation deutlich unterschiedliche Häufigkeiten ergaben.

Vergleich der Häufigkeiten von HLA-A3:

Bei den 34 Hämochromatosepatienten wurde bei 20 HLA-A3 bestimmt. Dies entspricht einem Prozentsatz von 58,8 %

	HLA-A3 positiv	HLA-A3 negativ	Summe
Hämochromatosepatienten	20	14	34
gesunde Kontrollpersonen	251	713	964
Summe	271	727	998

Demgegenüber besitzen nur 26 % der gesunden Bevölkerung HLA-A3. Im χ^2 -Test errechnet sich ein χ^2 -Wert von 16,23. Dies bedeutet bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p von kleiner als 0,0005 und einem P_{corr} kleiner 0,05 eine statistisch signifikante Häufung von HLA-A3 bei den untersuchten 34 Hämochromatosepatienten.

(Wenn man die vier mit den oben angegebenen Propositi verwandten Patienten mit in die statistische Auswertung einbezieht, ergibt dies keinen bedeutenden statistischen Fehler, da jeweils nur einer der miteinander verwandten Patienten HLA-A3 aufwies und somit zu den unverwandten Patienten je vier miteinander nicht verwandte HLA-A3 positive und vier nicht miteinander verwandte HLA-A3 negative Patienten hinzugezählt werden. Von diesen insgesamt 38 Patienten waren 22 unverwandte Personen HLA-A3 positiv (57,9 %) und 16 HLA-A3 negativ, die ebenfalls alle nicht verwandt waren. Führt man für diese Gruppe von allen 38 untersuchten Hämochromatosepatienten den χ^2 -Test durch, um die HLA-A3 Frequenz mit der der Kontrollgruppe zu vergleichen, errechnet sich ein χ^2 -Wert von 17,15. Auch hier ist also der Unterschied der HLA-A3 Häufigkeit im Vergleich zu der der Kontrollgruppe hochsignifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,0005.)

Für das relative Risiko für A3 pos. Individuen an Hämochromatose zuerkannten errechnete sich ein Wert von 4,1. Statistischer Vergleich der Frequenzen von HLA-B7: Von den 34 Hämochromatosepatienten einschließlich der "Propositi" hatten 15 HLA-B7, entsprechend einer prozentualen Häufigkeit von 44,2 %. In der Normalbevölkerung tritt dieses Antigen bei 27 % auf.

Vierfeldertafel zum Vergleich der HLA-B7 Frequenz bei 34 Hämochromatosepatienten mit der bei einer Kontrollgruppe

	HLA-B7 positiv	HLA-B7 negativ	Summe
Hämochromatose	15	19	34
Kontrollen	260	704	964
Summe	275	723	998

Vergleicht man die Häufigkeit von HLA-B7 bei den 34 Hämochromatosepatienten mit der bei 964 gesunden Kontrollpersonen mit Hilfe des χ^2 - Testes, erhält man einen χ^2 - Wert von 4,016. Die Häufung von HLA-B7 bei den untersuchten Hämochromatosepatienten wäre also bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 % signifikant. Korrigiert man jedoch die Irrtumswahrscheinlichkeit durch Multiplikation mit der Anzahl der untersuchten Antigene, so ist der Unterschied zwischen den Frequenzen von HLA-B7 bei den verglichenen Gruppen

n i c h t mehr signifikant.

Für BF pos. Personen beträgt das relative Risiko an i. H. zuckerkranken (RR-value) nur 2, 1.

Wenn man auch hier wieder die vier mit den "Propositi" verwandten Patienten hinzuzieht, so entsteht auch hier kein statistischer Fehler, da die drei HLA-B7 positiven Patienten jeweils nicht miteinander verwandt sind, also von den insgesamt 38 untersuchten Patienten 18 unverwandte Personen HLA-B7 aufwiesen.

Wendet man auch für diese Gruppe den χ^2 - Test an, so errechnet sich ein χ^2 - Wert von 6,6. Auch hier gilt, daß sich somit bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von beinahe nur 1 % ein signifikanter Unterschied für die Häufigkeitsverteilung von HLA-B7 in den beiden Gruppen ergibt, diese statistische Signifikanz jedoch wegfällt, wenn man die oben bezeichnete Korrektur der Irrtumswahrscheinlichkeit vornimmt.

Statistische Untersuchung der Häufigkeit von HLA-DR2 bei 25 Hämochromatosepatienten:

Von 25 HLA-DR - typischen Hämochromatosepatienten besaßen 12 das Antigen HLA-DR2. Vergleicht man diese HLA-DR2 Frequenz mit der Häufigkeit bei 100 gesunden Personen - hier wurde HLA-DR2 bei 28 Personen gefunden - mit Hilfe des χ^2 - Testes, so errechnet sich ein χ^2 - Wert von 2,8. Dies bedeutet, daß bei den untersuchten Patienten keine statistisch signifikante Häufung von HLA-DR2 vorliegt. Personen, die HLA-DR2 besitzen, haben ein 2,4 fach höheres Risiko an i. H. zu erkranken als DR2 negative Individuen.

	HLA-DR2 positiv	HLA-DR2 negativ	Summe
Hämochromatose	12	13	25
Kontrolle	28	72	100
Summe	40	85	125

Vierfeldertafel für den statistischen Vergleich der HLA-DR2 Häufigkeit bei Hämochromatosepatienten und einem Normalkollektiv.

HLA-A, B, und DR - Antigene bei den miteinander verwandten Patienten

In Familie 5, 20, 23, und 25 war jeweils bei zwei Familienmitgliedern die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose gesichert:

In Familie 5 waren zwei Brüder erkrankt (H. B. und K. M. B.), in Familie 20 handelte es sich um Vater (J. N.) und Tochter (I. N.), in Familie 23 um Vater (H. R.) und Sohn (H. R.) und in Familie 25 waren zwei Schwestern (W. S.) und (H. S.) von der Erkrankung betroffen.

In der folgenden Tabelle 4 werden die Typisierungsergebnisse der Patienten der gleichen Familie gegenübergestellt.

Tabelle 4 A1, B8					
Fam. Fall	HLA-Genotyp	DR	Fall	HLA-Genotyp	DR
5. 1.H.B.	1-8 /2-W16	-	2.K.M.B.	3 - 7/2-W16	Ø
20. 1.J.N.	1-8 /2-12	1/5	2. I.N.	3 - 7/2-12	1/2
23. 1.H.R.	3-27/W32-W40	2	2. H.R.	1 - 8/W32-W40	Ø
25. 1.W.S.	2-5 /3-W35	2/6	2. H.S.	2 -W40/9-7	-

Gegenüberstellung der Typisierungsergebnisse bei den jeweils miteinander verwandten Patientenpaaren.

(23.1 = Vater, 23.2 = Sohn;=HLA-DR nicht typisiert,

Ø = HLA-DR "blank";)

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, waren in Fall 5 die beiden Brüder nur im Haplotyp - A2, BW16 identisch, der Haplotyp HLA-A3, B7 trat lediglich beim Patienten 5.2 K.M.B. auf. Selbstverständlich hatten die beiden Vater/Tochter bzw. Sohn Paar nur einen Haplotyp gemeinsam. Auch hier fand sich der Haplotyp HLA-A3, B7 im Fall 20 nur bei der Tochter und im Fall 23 der Haplotyp HLA-A3, B27 nur beim Vater. In der Familie 25 hatten die beiden Schwestern keinen Haplotyp gemeinsam. Bei diesen beiden Schwestern dürfte, wie aus der Krankheitsgeschichte ersichtlich ist, eine besondere Form der idiopathischen Hämochromatose vorliegen. Somit trat bei keinem dieser Patientenpaare bei beiden Familienangehörigen HLA-A3 oder HLA-B7 auf.

Auch HLA-DR2, das bei drei Familienmitgliedern auftrat, wurde in jeder Familie nur bei einem Patienten bestimmt.

Untersuchung der Haplotypenfrequenzen

In der unter aufgeführten Tabelle 5 sind die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Haplotypen dargestellt, die bei den 38 Hämochromatosepatienten vorgefunden wurden. Die bei verwandten Patienten mehrfach vorkommenden Haplotypen (bei Familie 5: HLA-A2, BW16; Familie 20: HLA-A2, B12 und Familie 23: HLA-AW32, BW40) wurden nur einfach gewertet. Somit ergibt sich eine Gesamtheit von 73 Haplotypen. Der Haplotyp HLA-A3, B7 trat in der Gruppe der miteinander verwandten Patienten lediglich bei zwei Patienten aus verschiedenen Familien auf.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der bei 36 Patienten vorkommenden HLA-Haplotypen

	HLA A1	HLA A2	HLA A3	HLA A9	HLA A10	HLA A11	HLA A28	HLA AW30	HLA AW32	HLA Ablank
HLA B5		4	1							
HLA B7		1	16	2				1		
HLA B8	6		3							
HLA B12		2	2	1						
HLA B13			1							
HLA B14			1			1				
HLA BW15		2								
HLA BW16		3				1	1			
HLA BW17	1									
HLA B18					2					
HLA B27		2	2							
HLA BW35			5			1				
HLA BW37	1									
HLA BW40		1	1						1	
HLA blank	2			1						

(Haplotypen von Patient 12. und 26 sind nicht aufgeführt)
(vgl. S. 6. Fußnote 5)

In 11 Fällen ließ sich der Haplotyp HLA-A3, B7 aus den Familienstammbäumen eindeutig ableiten. Fünfmal wurde aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für "blank" auf den Haplotypen HLA-A3, B7 geschlossen. In zwei Fällen wurde Homozygotie für den Haplotypen HLA-A3, B7 aus dem gleichen Grund angenommen. Der Haplotyp HLA-A3, B7 wurde also insgesamt 16 mal bestimmt.

Im folgenden soll diese Häufung des Haplotypen HLA-A3, B7 mit der Häufigkeitsverteilung von 10 000 Haplotypen gesunder Kontrollpersonen ($n = 4302$) (2) mit Hilfe des χ^2 -Testes verglichen werden. Die Berechnung des χ^2 - Wertes erfolgt 1. für die angegebene Häufigkeit von 16 Haplotypen HLA-A3, B7 bei den 38 Hämochromatosepatienten und 2. für eine Häufigkeit von nur 11 aus den Familienstammbäumen gesicherten Haplotypen HLA-A3, B7. Bei den gesunden Kontrollpersonen wurde der Haplotyp unter 10 000 Haplotypen 638 mal bestimmt. (umgerechnet auf $n = 4302$ ergibt sich eine Frequenz von 275 Haplotypen HLA-A3, B7).

1.	Haplotyp HLA-A3, B7	nicht HLA-A3, B7	
Hämochromatose	16	57	73
Kontrollen	275	4027	4302
	291	4084	4375

Berechnet man mit Hilfe der Formel nach Yates den χ^2 - Wert, so erhält man $\chi^2 = 25,42$. Dies bedeutet, daß bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,0005 die Häufung des Haplotypen HLA-A3, B7 bei den untersuchten 38 Hämochromatosepatienten statistisch signifikant ist.

Wie bereits oben angedeutet, soll der χ^2 - Wert auch für eine Frequenz von 11 Haplotypen HLA-A3, B7 errechnet werden.

Hierbei werden die nur aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für "blank" angenommen 5 Haplotypen HLA-A3, B7 zu den nicht HLA-A3, B7 Haplotypen hinzugezählt.

2.	Haplotyp HLA-A3, B7	nicht HLA-A3, B7	
Hämochromatose	11	62	73
Kontrollen	275	4027	4302
	286	4089	4375

Auch hier errechnet sich noch ein χ^2 - Wert von 7,48, womit eine statistische Signifikanz für die Häufung von 11 Haplotypen HLA-A3, B7 bei 38 Hämochromatosepatienten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 1 % nachgewiesen ist.

Nur in vier Fällen war HLA-B7 mit anderen HLA-A-Antigenen als HLA-A3 gekoppelt. Zusätzlich wurde bei drei Patienten die Kopplung von B7 mit "blank" für den A-Lokus aufgrund der Seltenheit dieser Kombination ausgeschlossen. Dagegen wurde HLA-A3 außerhalb der Kopplung mit B7 in 16 Haplotypen bei 13 verschiedenen Patienten vorgefunden. Vergleicht man die Verteilung der Häufigkeit des Haplotyps HLA-A3, B7 und der Häufigkeit des Haplotyps HLA-AX, B7 ($X = 3$, einschließlich "blank") in der Gruppe der Hämochromatosepatienten mit der Verteilung dieser Frequenzen in einer gesunden Kontrollgruppe (2), ($n = 4302$, so ergibt sich im X^2 -Test bei einem X^2 -Wert von 8,7 ein signifikanter Unterschied. (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 0/00.)

	HLA-A3, B7	HLA-AX, B7	
Hämochromatose	16	4	20
Kontrollen	275	349	624
	291	353	644

(Die Frequenzen bei den Kontrollpersonen sind wiederum auf $n = 4302$ zurückgerechnet)

Dagegen besteht zwischen der Verteilung der Häufigkeit des Haplotypen HLA-A3, Bx (B/7, einschließlich blank) und des Haplotyps HLA-A3, B7 bei den untersuchten 38 Hämochromatosepatienten im Vergleich zur Verteilung dieser Haplotypenfrequenzen bei einer gesunden Kontrollbevölkerung kein statistisch signifikanter Unterschied. (Der errechnete χ^2 -Wert betrug nur 1,22).

	HLA-A3, B7	HLA-A3, Bx	
Hämochromatose	16	16	32
Kontrollen	275	437	712
	291	453	744

Häufigkeit von HLA-B14

Die von anderen Autoren festgestellte Häufung von HLA-B14 konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. HLA-B14 wurde lediglich bei 2 Patienten (10. H.H. und 16 F. L.), also 5,9 % der Patienten (vgl. Tab. 2) ermittelt. Die entsprechend der HLA-B14 Frequenz in einer Kontrollgruppe zu erwartende Häufigkeit liegt bei 7 %. Der Haplotyp HLA-A3, B14 trat nur bei einem einzigen Patienten (10. H.H.) auf.

Homozygotie

Zehn unverwandte Patienten waren für HLA-A3 homozygot (= 26,3 %), wobei dies bei fünf Patienten eindeutig aus den Familienstammbäumen ableitbar war (3. J. B., 11. S. H., 29. W. S., 32 J. W. und 34. B. W.) In den anderen fünf Fällen wurde die Homozygotie auf Grund der geringen Wahrscheinlichkeit von "blank" für den A-Lokus angenommen (8. A. G., 9. C. H., 10. H. H., 19. R. M. und 22. M. R.). Aus dem gleichen Grund wurde bei zwei Patienten (19. R. M. und 22. M. P.), bei denen nur HLA-A3 und ALA-B7 bestimmt wurde, Homozygotie für den Haplotypen A3, B7 angenommen. Neben diesen beiden Fällen kommt eine Homozygotie für HLA-B7 lediglich bei 1. K. B. in Betracht. Bei 24. H. R. wurde eine Homozygotie für HLA-A2 vorgefunden. Ansonsten kam Homozygotie für andere HLA-A oder B Antigene nicht vor.

Kopplung von DR-Antigenen mit HLA-A / B Antigenen

Eine eindeutige Zuordnung der ermittelten DR-Antigene zu den jeweiligen HLA-A/B-Haplotypen war mit Hilfe einer Analyse der Familienstammbäume nur bei einem Teil der Patienten möglich. Es fiel aber auf, daß von den 13 unverwandten Patienten mit DR2 acht auch den Haplotypen HLA-A3, B7 und jeweils zwei entweder HLA-A3 oder HLA-B7 aufwiesen. Lediglich ein Patient mit DR2 (21. J. P.) hatte weder HLA-A3 noch HLA-B7.

Ergebnisse der Familienuntersuchung

Die Einzelergebnisse der Untersuchung der Familienmitglieder der Hämochromatosepatienten, bei denen diese Erkrankung bisher nicht diagnostiziert worden war, (Ergebnisse der HLA-Typisierung, der Serumeisen- und Eisenbindungskapazitätsbestimmung, sowie bei einigen Familienmitgliedern die Serumferritinwerte) sind in der nachfolgenden Tabelle und Familienstammbäumen zusammengefaßt. Insgesamt wurden 98 Familienangehörige untersucht, wobei bei sechs nur eine HLA-Typisierung jedoch keine Bestimmung des Serumeisens und der Eisenbindungskapazität durchgeführt werden konnte. Bei drei weiteren Verwandten ersten Grades liegen lediglich die Serumeisenwerte vor, die Eisenbindungskapazität konnte hier nicht bestimmt werden.

Da sich 44 Angehörige von Hämochromatosepatienten nicht bereit fanden, zur Abnahme der erforderlichen Blutproben in die Klinik zu kommen, wurde die Blutabnahme vom jeweiligen Hausarzt vorgenommen und die Blutprobe mit der Post ins Kliniklabor geschickt.

Um sicherzustellen, daß hierdurch die Serumeisenwerte und die Werte der Eisenbindungskapazität nicht verändert wurden, werden im folgenden diese Werte von Angehörigen, bei denen die Blutabnahme außerhalb der Poliklinik erfolgte, mit den Werten von Verwandten, die zur Blutabnahme in die Poliklinik kamen, verglichen.

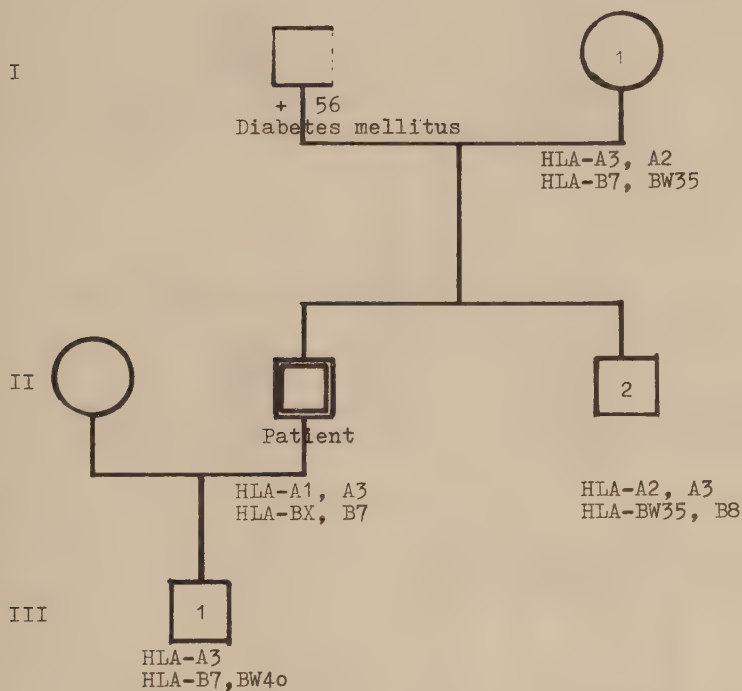
Hierzu wurde aus beiden Gruppen jeweils eine Stichprobe von 7 weiblichen und 7 männlichen Familienmitgliedern ausgewählt. (Bei der Auswahl der Stichproben wurde darauf geachtet, daß die Blutabnahmen jeweils unabhängig von einander erfolgten. Auch sollten aus einer Familie nicht mehr als zwei Mitglieder in die Stichprobe aufgenommen werden.)

Gruppe 1				Gruppe 2			
In der Klinik abgenommen				außerhalb abgenommen			
Frauen		Männer		Frauen		Männer	
Eisen	TEBK	Eisen	TEBK	Eisen	TEBK	Eisen	TEBK
45	239	102	260	88	256	134	256
145	228	160	279	106	316	178	244
154	246	265	340	106	215	64	328
39	269	81	346	45	249	174	312
157	215	195	448	55	290	123	327
96	357	153	348	167	405	181	336
117	255	166	260	108	299	33	248

(in mcg/100 ml)

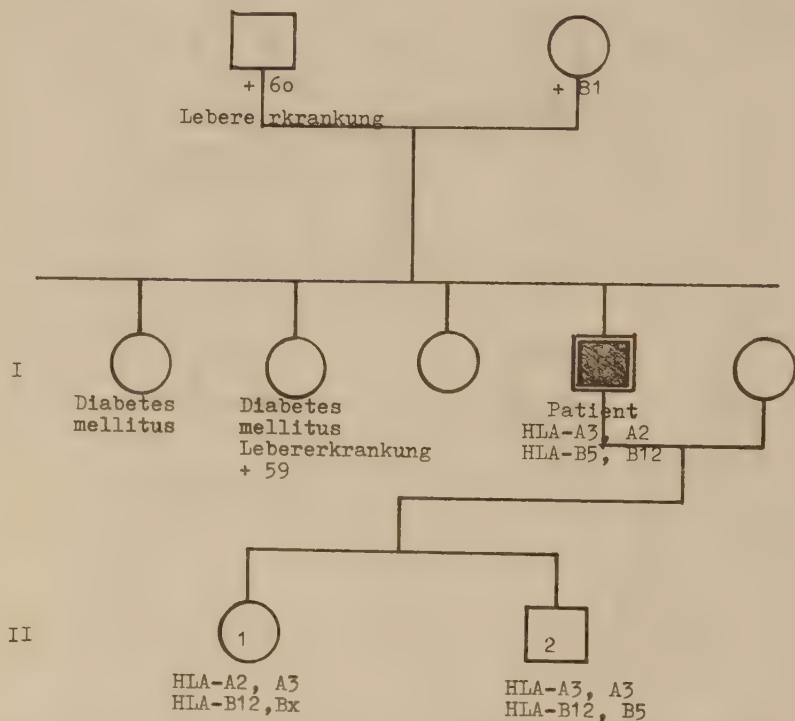
Die beiden Gruppen wurden mit Hilfe des t-Testes für unverbundene Stichproben verglichen. Der Mittelwert der Serum-eisenkonzentration betrug in Gruppe 1 130,36 mcg/100 ml und in Gruppe 2 111,57 mcg/100 ml. Die Varianz war in Gruppe 1 3509,17 und in Gruppe 2 2579,65. Der errechnete F-Wert war 1,36. Da der t-Wert bei 26 Freiheitsgraden nur 0,901 war, konnte zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das bedeutet, daß die Serumeisenwerte der beiden Stichproben nicht wesentlich voneinander abwichen, die Serumeisenkonzentration sich in den Blutproben durch die unterschiedliche Behandlung also nicht erheblich veränderte. Für die TE BK-Werte errechnete sich in beiden Gruppen zufällig der gleiche Mittelwert von 292,143 mcg/100 ml. Der F-Wert betrug 1,73. Wegen der zufälligen Identität der Mittelwerte wurde der t-Wert Null. Es konnte also auch bei den TE BK Werten kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

Stammbaum Fall 1 K.B.



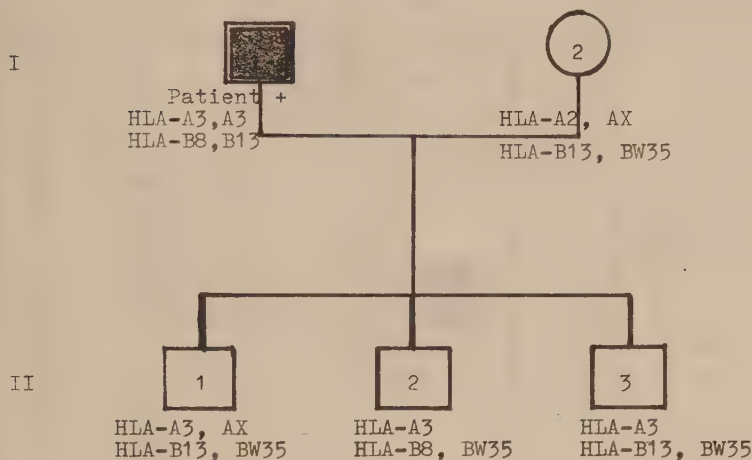
	Alter	HLA-Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100ml	totale EBK mcg/100 ml	Sättigung der EBK %
II 1 Patient	53	A1, AX/B3,B7	2	218	228	96
I 1 Mutter	74	A2,BW35/A3,B7		125	329	38
II 2 Bruder	48	A2,BW35/A3,B8		122	337	36
III 1 Sohn	12	AX,BW40/A3,B7		110	358	31

Stammbaum 2 Fall 2 H. B.



	Alter	HLA-Genotyp	DR	Serumeisen mcg/ 100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient	75	A3, B5/A2, B12		132	267	49
II 1 Tochter	45	A3, BX/A2, B12		88	256	34
II 2 Sohn	39	A3, B5/AX, B12		134	265	50
Kontrolle				140	211	66

Stammbaum 3 Fall 3 J. B.

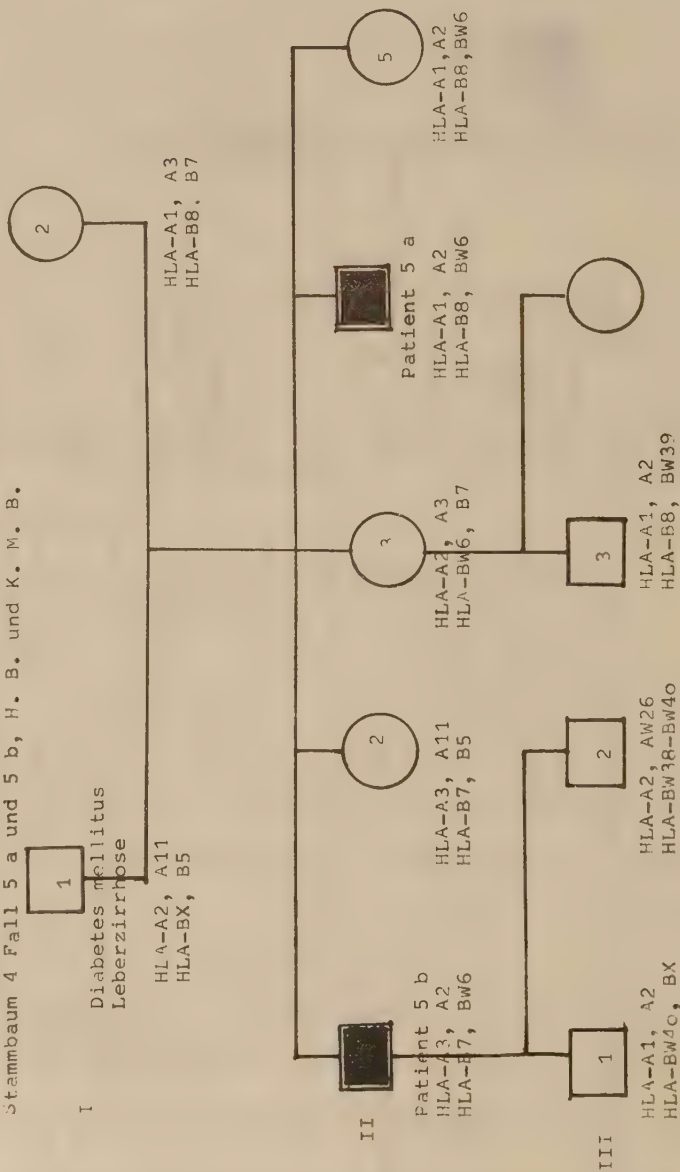


	Alter	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100ml	TEBK	Sättigung ./.
I 1 Patient	+75	A3, B8/A3, B13				
I 2 Ehefrau		A2, B13/Ax, BW35				
II 1 Sohn J. B.	38	Ax, BW35/A3, B13		80	274	29,2
II 2 Sohn Ha.	35	A3, B8/Ax, BW35		102	260	39,4
II 3 Sohn He.	31	AX, BW35/A3, B13		64	296	21,6

Fall 4 G. B.

	HLA-Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100ml	TEBK	Sättigung ./.
I 1 Patient	A3, B7/A2, B5	2/4			
I 2 Schwester	A1, B7, BW17		45	239	19

Stammbaum 4 Fall 5 a und 5 b, H. B. und K. M. B.

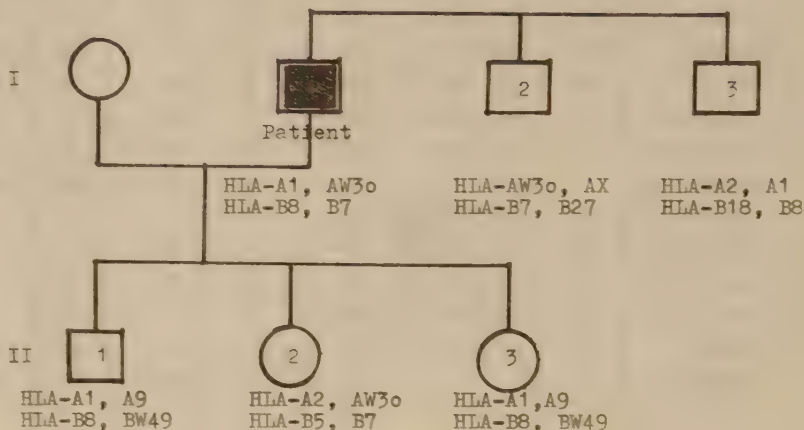


	Alter	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sätti- gung %
I 1 Vater	72	A2,-BX/A11, B5	∅	178	244	76
I 2 Mutter	69	A3,-B7/A1, B8		111	322	34
II 1 Pat. 5 b	43	A3,-B7/A2, BW16		193	193	100
II 2 Schwester	40	A3,-B7/A11, B5		106	210	33
II 3 Schwester		A3,-B7/A2,-BW16		145	228	63
Kontrolle				198	198	100
II 4 Pat. 5 a	36	A2,BW16/A1, B8				
II 5 Schwester	28	A2,BW16/A1, B8		76	344	22
III 1 Sohn v.5b	15	A1,BW40/A2, BX		56	256	
III 2 Sohn v.5b	8	A2,BW38/A26,BW40		73	316	
III 3 Neffe		A2,BW39/A1,B8		216	305	70
Kontrolle				225	266	84

Das in der I. und II. Generation nicht differenzierte BW6 konnte in der III. Generation eindeutig als BW16 bestimmt werden.

Fall 6 K. G.						
	Alter	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sätti- gung %
I 1 Patient	55	A1, A2, B5, BW6		240	240	100
I 2 Schwester		A1, A2, B5, B8		188	188	100

Stammbaum 5 Fall 7. H. G.

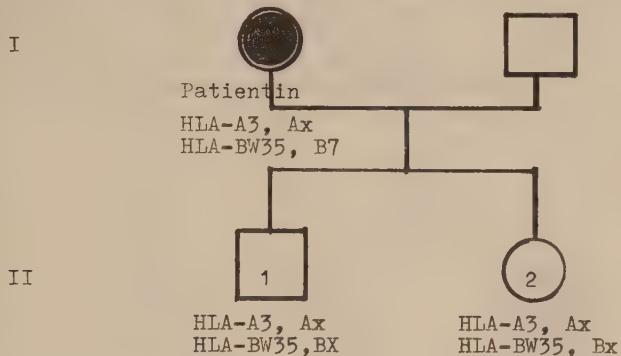


	HLA - Genotyp	DR	Serumei- sen mcg/100ml	TEBK	Sättigung ./.
I 1 Patient	A1,B8/AW30, B7	2/5			
I 2 Bruder	AX,B27/AW30, B7		64	328	19
I 3 Bruder	A1,B8/A2, B18	4	123	327	38
II 1 Sohn	A1,B8/A9,BW49	3/5	206	250	82
Kontrolle			103	208	49
II 2 Tochter	A2,B5/AW30, B7	2/6	105	272	39
II 3 Tochter	A1,B8/A9,BW49	5	140	234	60
Kontrolle			128	303	42

Fall 8 A. G.

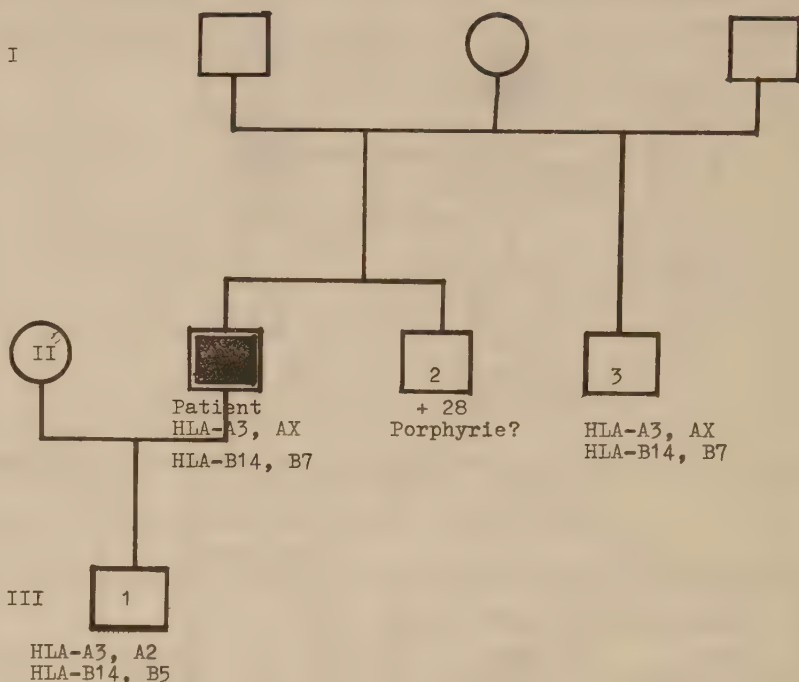
Patient	A3, A7, B35	5	209	209	100
---------	-------------	---	-----	-----	-----

Stammbaum 6 Fall 9 C. H.



	HLA-Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100ml	TEBK	Sättigung ./.
I 1 Patientin	A3, BW35/AX, B7				
II 1 Sohn	A3, BW35	3/6	160	279	57
II 2 Tochter	A3, BW35	3/4	154	246	62
Kontrolle			103	253	40

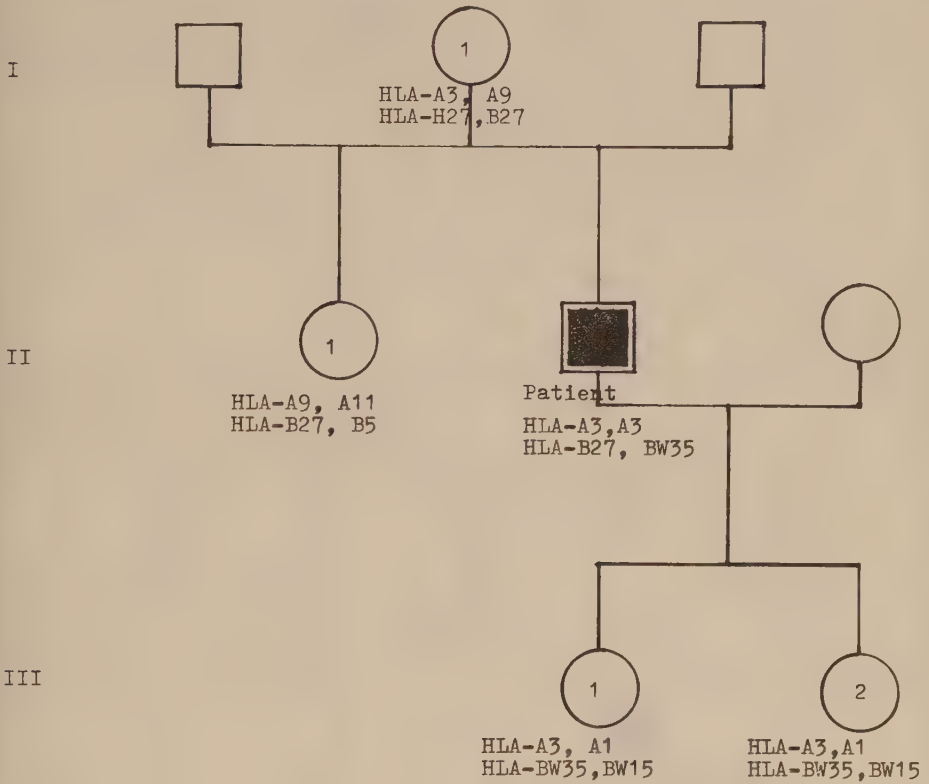
Stammbaum 7
Fall 10 H. H.



	HLA-Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100ml	TEBK	Sättigung ./.
II 1 Patient	A3,-B14/AX,B7	2/7			
II 3 Bruder	A3,-B14/AX,B7		181	336	54
III 1 Sohn	A3,-B14/A2,B5	7	265	340	78

Trotz HLA-Identität mit dem Patienten handelt es sich beim Bruder II 3 um einen Halbbruder mütterlicherseits.

Stammbaum 8 Fall 11 S. H.



		HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I	1 Mutter	A3, B27/A9, B27	1/5	21	193	10
II	1 Schwester	A9, B27/A11, B5	1/5	39	269	14
II	2 Patient	A3, B27/A3, BW35				
III	1 Tochter	A1, BW15/A3, BW35	1/5	100	377	26
III	2 Tochter	A1, BW15/A3, BW35	5	91	329	27

Fall 12 W. H.

	HLA - Genotyp	DR	mcg/100 ml Serumeisen	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient	A1, AW30, BW40, BW44	1	217	242	23
I 2 Bruder	A2, A9, B7, B13		81	346	

Fall 13 L. H.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient	A2, BW15/A1, BW17	7	250	250	100
I 2 Bruder	A2, BW15/AX, BW21		195	448	44
Kontrolle			262	347	75

Stammbaum 9 Fall 14. W. K.

I

Patient
HLA-A2, A9 (24)
HLA-B27, Bx

II

1
HLA-A2, A9
HLA-B27, B7

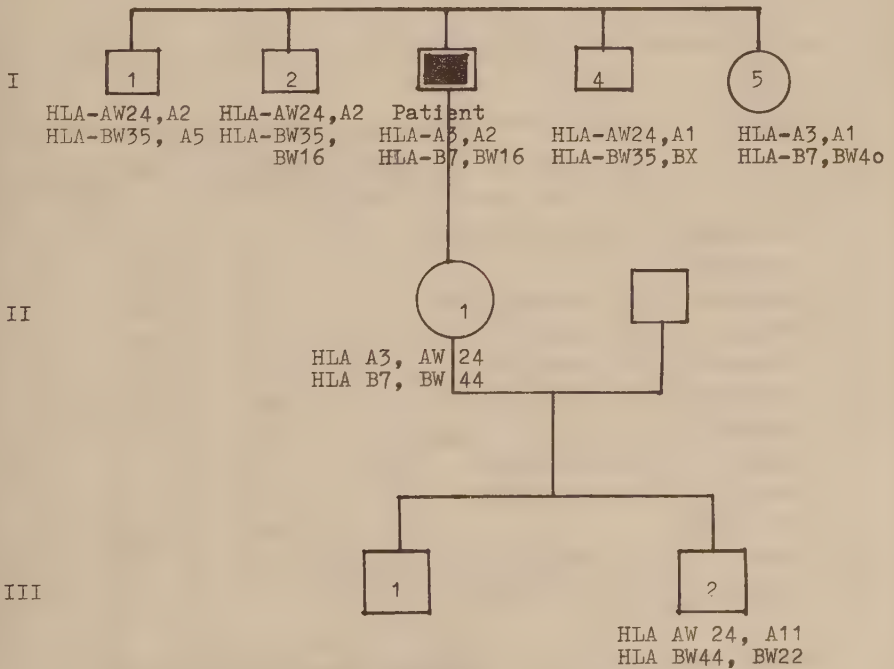
2
HLA-A9, A28
HLA-Bx, BW44

3
HLA-A9, A2
HLA-B7, B27

Fall 14 W. K.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100ml	TEBK	Sätti- gung %
I 1 Patient	A2, B27/A9 (24), BX				
II 1 Sohn	A2, B27/A9, B7	1/2	153	348	44
II 2 Sohn	A28, BW44/A9, BX	5/8	110	314	35
II 3 Sohn	A2, B27/A9, B7	1/2	109	402	27

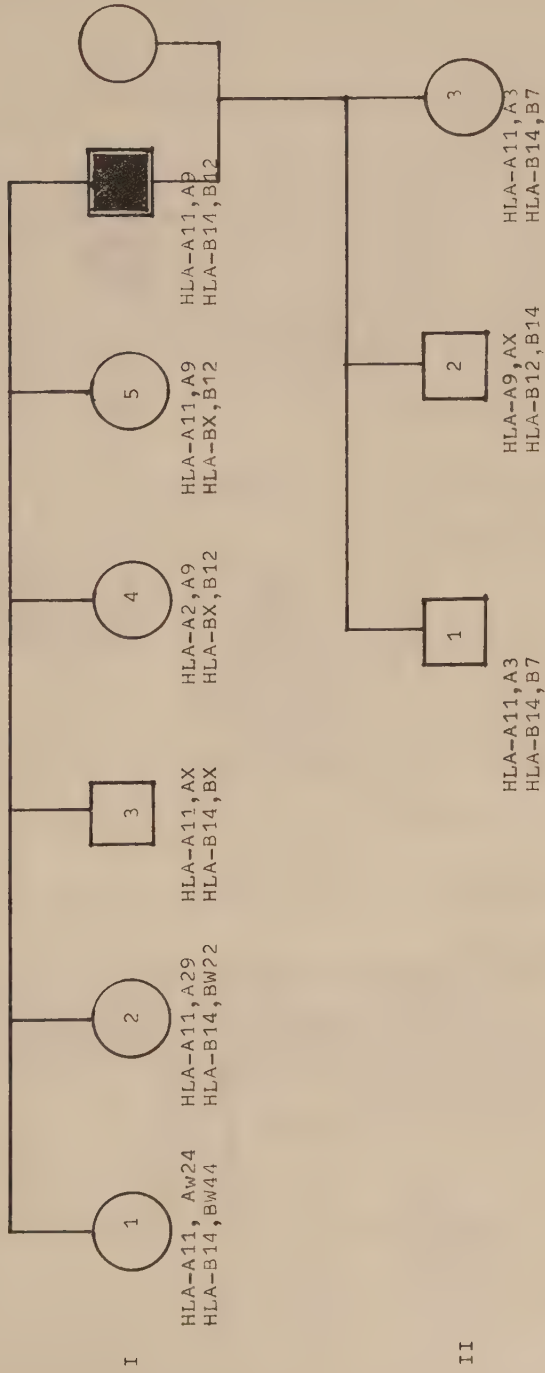
Stammbaum 10 Fall 15 G. L.



Fall 15 G. L.						
		HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sätti- gung %
I	1 Bruder	AW24, BW35/A2, B5	Ø	140	313	45
I	2 Bruder	AW24, BW35/A2, BW16	5	116	260	45
I	3 Patient	A3, B7, /A2, BW16		32	268	12
I	4 Bruder	AW24, BW35/A1, BX	7	74	233	32
I	5 Schwester	A3, B7, /A1, BW40	2/4	64	264	24
II	1 Tochter	A3, B7/AW24, BW44	2	142	266	53
III	2 Enkel	A11, BW22/AW24, BW44	1/6	56	237	40
II	1 Kontrolle			66	371	17

Fall 16 F. L.						
		HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sätti- gung %
I	1 Schwester	A11, B14/AW24, BW44	6	170	170	100
	Kontrolle			157	215	73
I	2 Schwester	A11, B14/A29, BW22	5	107	286	37
I	3 Bruder	A11, B14/	3	166	309	53
I	4 Schwester	A2, BX/A9, B12	7	122	214	57
I	5 Schwester	A11, B14/A9, B12	7	106	215	48
	Kontrolle			184	184	100
I	6 Patient	A11, B14/A9, B12	3/7			
II	1 Sohn	A11, B14/A3, B7	3	169		
	Kontrolle			119	304	39
II	2 Sohn	AX, B14/A9, B12	7	135		
II	3 Tochter	A11, B14/A3, B7	3	41		

Stammbaum 11 Fall 16 F. L.

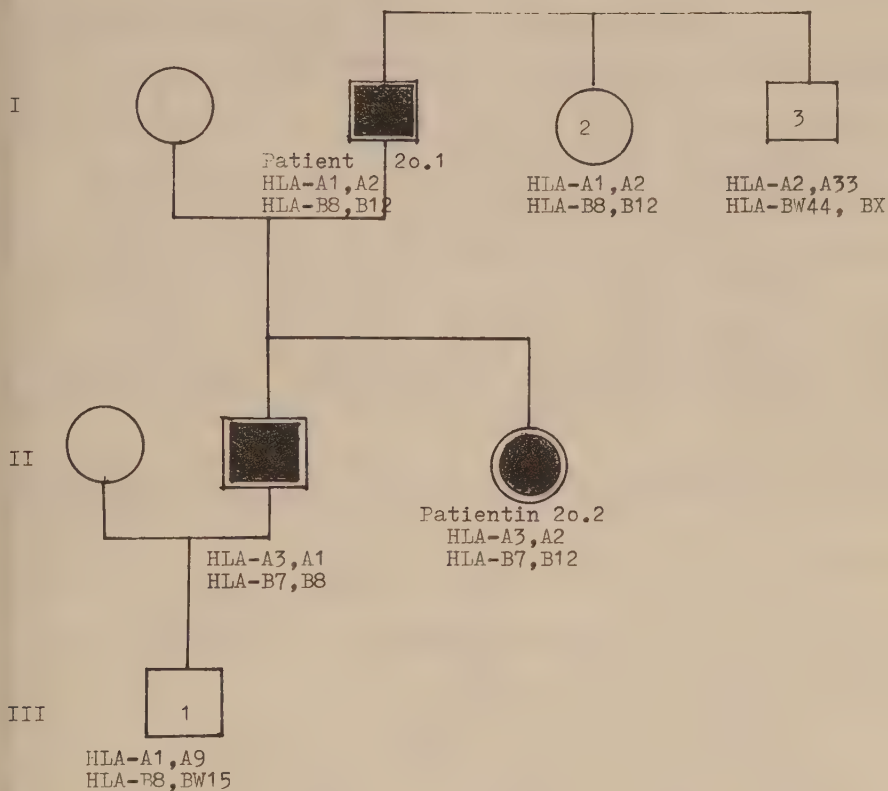


Fall 17 W. L.					
	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/ 100ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patientin	A3, B7/A25, B18		188	195	95
II 1 Sohn	A3, B7/AX, BW35	1/2	147	271	54
II 2 Tochter	A3, B7/A2, B13	2/7	96	357	25

Fall 18 J. M.					
	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient	A2, B5/A3, B12	3	290	290	100
I 2 Schwester	A2, BW17/AX, BW21		45	249	18
I 3 Bruder	A2, BW17/A3, B12		78	231	34
I 4 Bruder	A2, B5/AW32, BW21		174	312	56

Fall 19 R. M.					
	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patientin	A3, B7	7			
I 2 Schwester	A3, B7/A1, B8		135		

Stammbaum 12 Fall 2o.1 J. N. und 2o.2 I. N.



	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient 2o.1	A1, B8/A2, B12	1/5			
I 2 Schwester	A1, B8/A2, B12	1	130	130	100
Kontrolle			214	244	88
I 3 Bruder	AW33, A2, B12	3	167	257	65
Kontrolle			148	308	48
II 1 Sohn	A1, 8 A3, B7	2/6	230	230	100
II 2 Tochter	A3, 7 A2, B12	1/2	270		
III 1 Enkel	A1, 8 A9, BW15	3/5	115	295	39

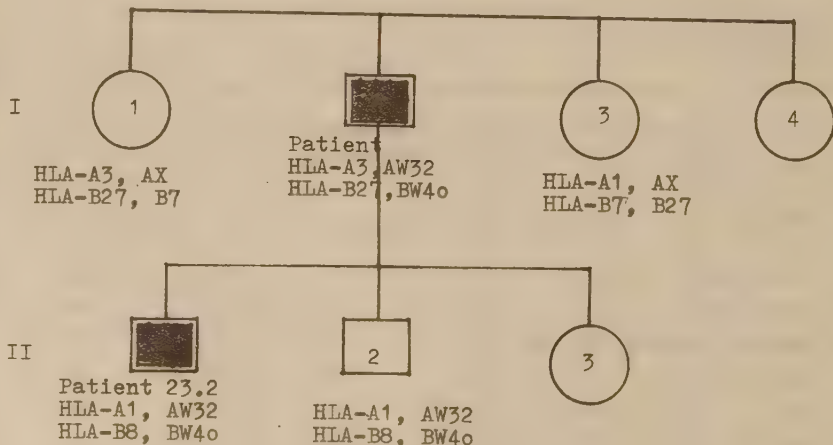
Fall 21 J. P.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient	A1, B8/A11, BW16	2			
II 1 Tochter	A9, B8/A11, BW16		45	245	18
II 2 Tochter	A1, B8/A9, B8		55	290	19

Fall 22 M.R.

	HLA-Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient	A3, B7		259	259	100

Stammbaum 13 Fall 23.1 H. R. und 23.2 H. R.



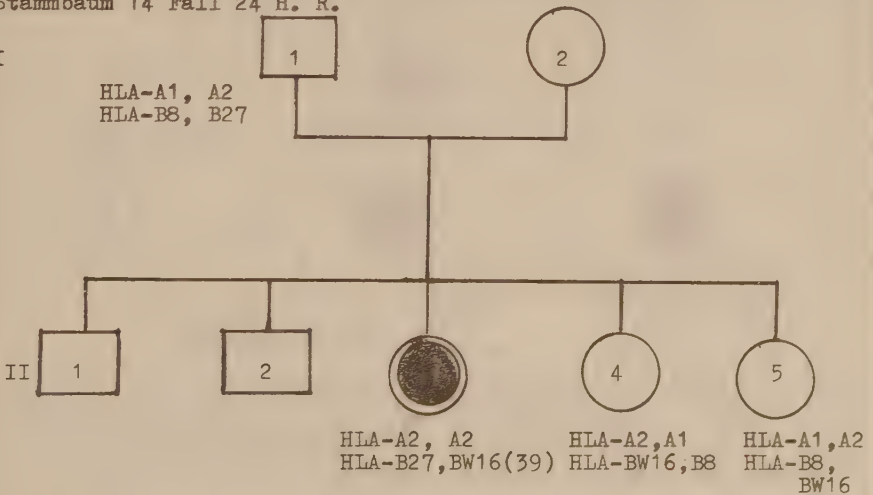
Fall 23.1 H. R. und 23.2 H. R.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Schwester Kontrolle	A3, B27/AX, B7		222 134	252 237	88 56
I 2 Patient 1	A3, B27/AW32-BW4o	2	248	248	100
I 3 Schwester	AX, B27/A1, B7		83	306	27
II 1 Patient 2	A1, B8/AW32, BW4o	ø	225	257	88
II 2 Sohn Kontrolle	A1, B8/AW32, BW4o		183 150	183 279	100 54

Stammbaum 14 Fall 24 H. R.

I

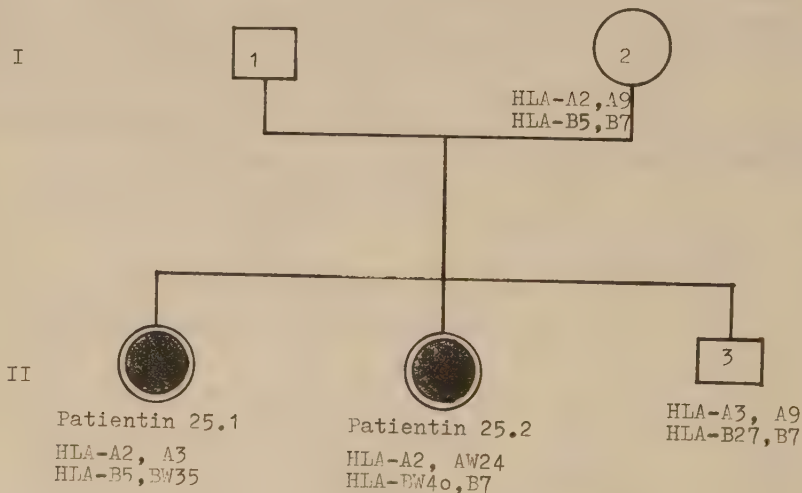
HLA-A1, A2
HLA-B8, B27



Fall 24 H. R.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Vater	A1, B8/A2, B27		90	255	35
II 3 Patientin	A2,BW16/A2,B27				
II 4 Schwester	A2,BW16/A1,B8		167	405	41
II 5 Schwester	A2,BW16/A1, B8				

Stammbaum 15 Fall 25.1. W. S. und 25.2. H. S.

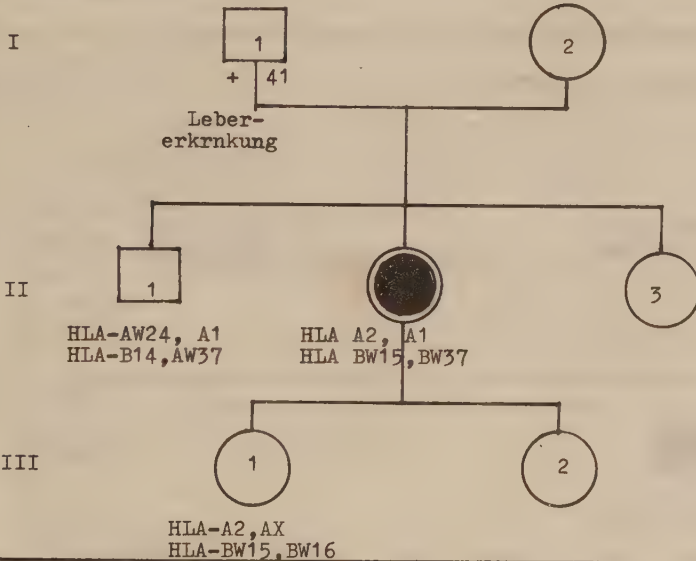


	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 2 Mutter	A2, B5/A9, B7		108	299	36
II 1 Pat.25.1	A2, B5/A3, BW35	2/6	370	370	100
II 2 Pat.25.2	A2, BW40/AW24, B7		55	426	
II 3 Bruder	A3, B27/A9, B7		33	248	13

Fall 26 O. S.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sätti- gung %
I 1 Patient	A2,A9,B12,BW15	7			

Stammbaum 16 Fall 27, A. S.

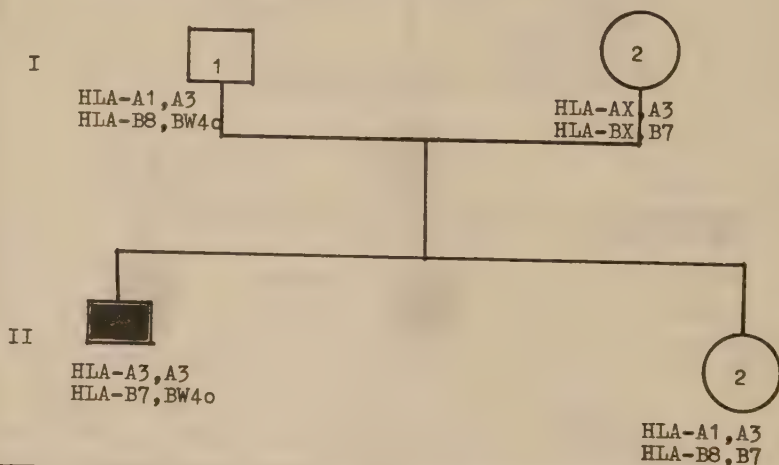


	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100ml	TEBK	Sätti- gung
II 1 Bruder	A1, BW37/AW24, B14	6	90	270	33
II 2 Patientin	A2, BW15/A1, BW37				
III 1 Tochter	A2, BW15/AX, BW16	4/6	117	255	46

Fall 28 F. S.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/ 100ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Patient	A11, BW35/A28, BW16	1			
II 1 Sohn	A11, BW35/A2, B8	5	94	314	30
II 2 Sohn	A11, BW35/A2, BW15	1/5	112	327	34

Stammbaum 17 Fall 29 W. S.



	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen mcg/100 ml	TEBK	Sättigung %
I 1 Vater	A1, B8/A3, BW40	5			
I 2 Mutter	A3, B7	1			
II 1 Patient	A3, B7/A3, BW40	2	206	206	100
II 2 Schwester	A3, B7/A1, B8	1/5			

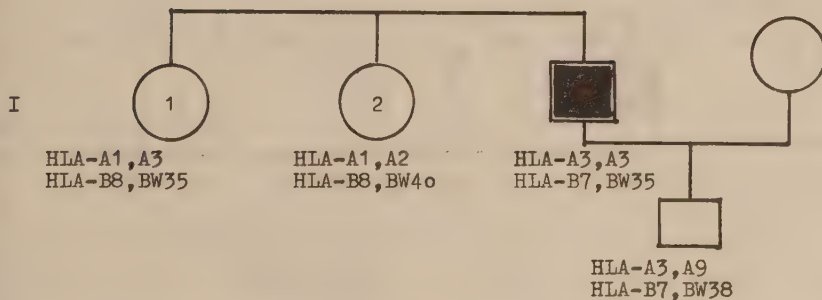
Fall 30 J. S.

	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen	TEBK	Sättigung
I 1 Patient	AW25,B18/AW24,B7	2/6	276		
II 1 Sohn	A2,B13/AX,B7	2/6	140	311	45
II 2 Tochter	A2,B13/AW24, 7	2/6	71	386	19

Fall 31 G. T.

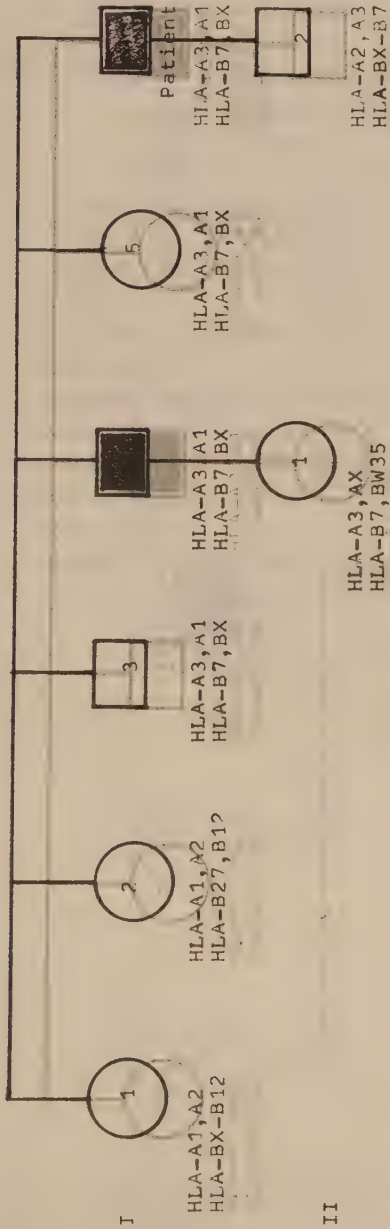
	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen	TEBK	Sättigung
I 1 Patient	A3,BW44/A2,B7	5/6			
I 2 Bruder	A1,BW6/A2,B7		62	250	25
II 1 Sohn	A3,BW15/A2,B7	4	120	190	63
Kontrolle			125	230	54

Stammbaum 18 Fall 32 J. W



Fall 32 J. W.					
	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen	TEBK	Sättigung
I 1 Schwester	A1,B8/A3,BW35	3/7	35	218	16
I 2 Schwester	A2,B8/A2,BW40	1/5	115	245	47
I 3 Patient	A3,B7/A3,BW35	1/6			
II 1 Sohn	A3,B7/A9,Bw38	2			

Fall 33 A. W.					
	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen	TEBK	Sättigung
I 1 Schwester	A2,B12/A1,BX	1/5	50	233	21
I 2 Schwester	A2,B12/A1,B27	1/5	67	206	32
I 3 Bruder	A3,B7,/A1,Bx	2	100	164	61
Kontrolle			220	250	88
I 4 Bruder	A3,B7/A1,Bx	2	230	230	100
Kontrolle			220	220	100
I 5 Schwester	A3,B7/A1,Bx	2	162	162	100
Kontrolle			185	258	88
I 6 Patient	A3,B7/A1,Bx		270	270	100
II 1 Nichte	A3,B7/AX,Bw35		115	282	41
II 2 Sohn	A3,B7/A2,Bx		126	280	45



Fall 34 B. W.					
	HLA - Genotyp	DR	Serumeisen	TEBK	Sättigung
I 1 Vater	A3,B8/A28,BW44	4	115	249	46
I 2 Mutter	A3,B8/AW24,BW21	Ø	107	220	49
II 1 Schwester	A3,B8/AW24,BW21	5	90	180	50
Kontrolle			94	241	39
II 2 Schwester	A3,B8/AW24,BW21		166	166	100
Kontrolle			100	226	45
II 3 Patient	A3,B8/A3,B8	6/7			
II 4 Schwester	A3,B8/A3,B8		187	187	100
Kontrolle			190	190	100
II 5 Bruder	A3,B8/A3,B8		135	162	83
Kontrolle			197	197	100
II 6 Bruder	A9,B8/A28,BW44	5	90	247	36

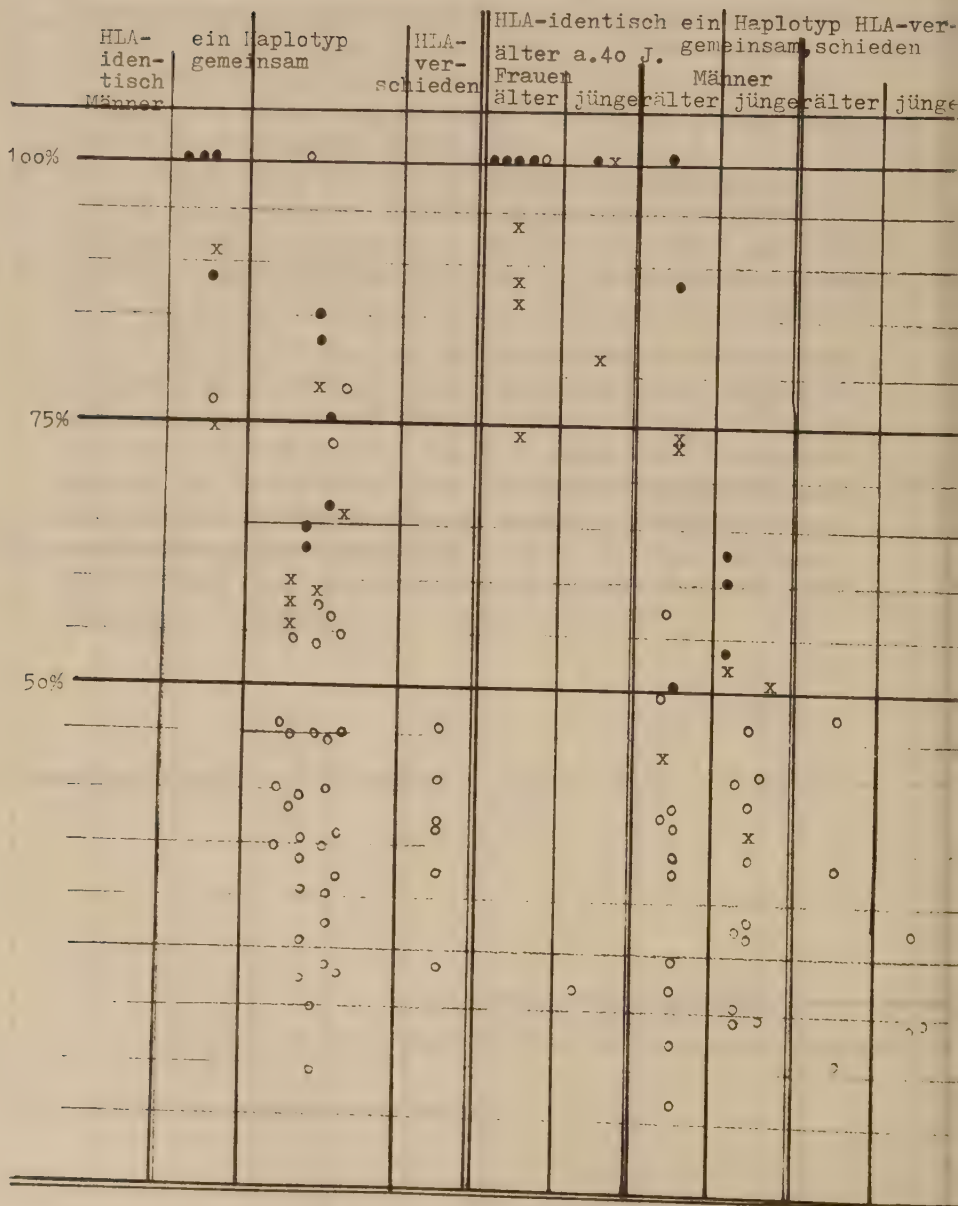
In den folgenden beiden Tabellen sind die Serumeisenwerte von 93 und die Sättigungsgrade von 90 Familienmitgliedern in Abhängigkeit vom HLA-Typisierungsergebnis dargestellt. Bei den Frauen wurden die einzelnen Gruppen der mit dem jeweiligen Hämochromatosepatienten HLA-identisch, HLA-halbidentisch (= ein Haplotyp gemeinsam) und der HLA-verschiedenen Angehörigen noch einmal nach dem Alter unterteilt, in Verwandte älter als 40 und jünger als 40 Jahre.

In der Abbildung 4 sind die Serumeisenwerte dargestellt. Der bei der angewandten Methode der Serumeisenbestimmung gültige Normalbereich wurde in der Abbildung durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. Er liegt bei Frauen zwischen 37 und 145 mcg/100 ml, bei Männern zwischen 59 und 158 mcg/100 ml.

In der Abbildung 5 sind die Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität (d. h. die prozentuale Absättigung der totalen Eisenbindungskapazität mit Eisen) aufgeführt. Die Bereiche oberhalb von 50 % und oberhalb von 75 % wurden durch Linien angegeben, da Familienangehörige mit einer Sättigung von mehr als 50 % als verdächtig auf eine genetisch bedingte Eisenstoffwechselstörung und solche mit mehr als 75 % Sättigung als verdächtig auf eine sich bereits entwickelnde idiopathische Hämochromatose betrachtet wurden.

- 105 -

Männer									40
HLA - iden- tisch	ein Haplotyp gemeinsam	HLA- ver- schieden	Älter HLA- tisch	jünger iden- tisch	Älter jünger ein Haplot. gemeinsam	Älter jünger HLA den	jünger als verschie-		
	● ○		Bei Mehrfachbestimmung wurde der Höchstwert mit o, der Durchschnitts- wert mit x gekennzeichnet						
● ○ ●	♀ ● x ●		●		●				250
● ●	○ ○ ○ ○ ●		○ ● x ○ x x	● x x	x ● ○	○			200
x x	○ ○ x ○		x		●				150
	○ ○ x ○								



Die UEBK-Werte (=ungesättigte Eisenbindungskapazität) von 89 Angehörigen der 38 Hämochromatosepatienten sind in den nachfolgenden sechs Histogrammen (Abb. 6 - 11) getrennt nach Geschlecht 6 - 8 Frauen, 9 - 11 Männer - grafisch dargestellt. In Abb. 6 und 9 sind die Ergebnisse der mit dem erkrankten Familienmitglied HLA-identischen Angehörigen zusammengefaßt, in Abb. 7. und 10 die derjenigen Angehörigen, die mit dem Erkrankten in einem Haplotyp übereinstimmen und in Abb. 8 und 11 die der Familienmitglieder, die mit dem Patienten keinen HLA-Haplotyp gemeinsam haben. In den Familien mit je zwei an idiopathischer Hämochromatose Erkrankten bezieht sich die Angabe der Übereinstimmung bzw. Nichtübereinstimmung des Typisierungsergebnisses von Familienmitgliedern auf den jeweiligen auf S.61 genannten Propositus.

Serumferritinwerte bei 11 Familienmitgliedern

Bei 11 bisher nicht an idiopathischer Hämochromatose erkrankten Familienmitgliedern wurde der Serumferritinspiegel bestimmt: Die für die angewandte Methode gültigen Normbereiche sind für Frauen 8 - 159 ng/ml und für Männer 23 - 397 ng/ml:

Abb. 6 Ungesättigte Eisenbindungskapazität bei HLA-identischen Frauen (in Bezug auf den jeweiligen Hämochromatosepatient)

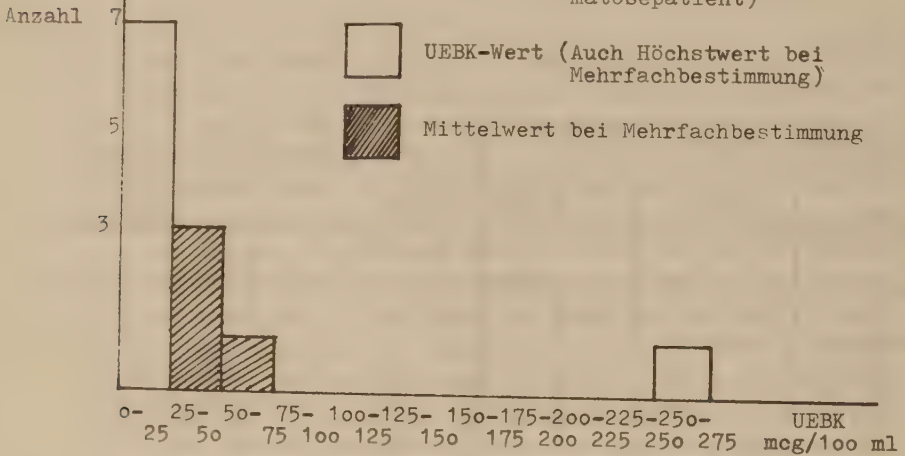


Abb. 7 UEBK bei HLA-halbidentischen Frauen (ein Haplotyp gemeinsam)

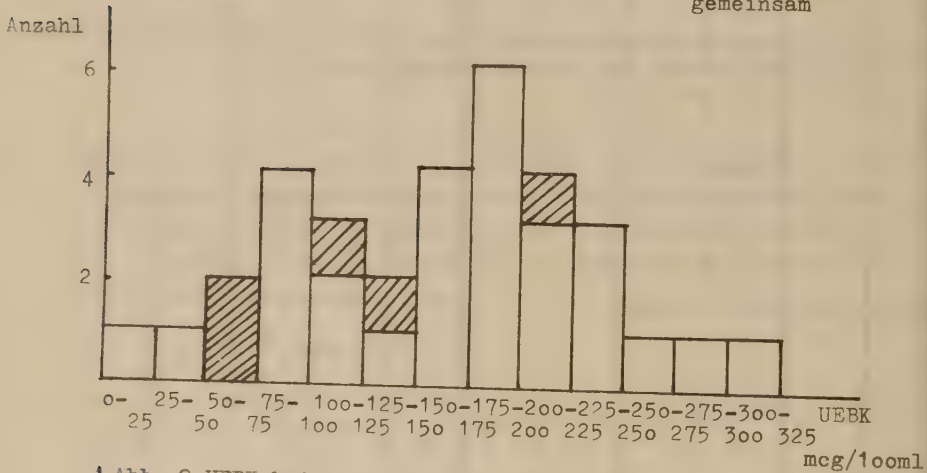


Abb. 8 UEBK bei HLA-verschiedenen Frauen

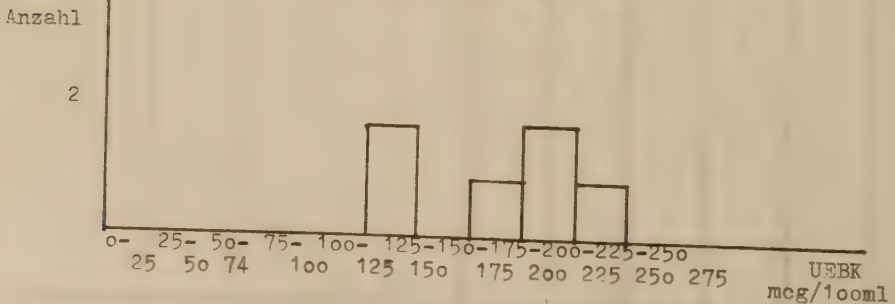


Abb. 9 UEBK bei HLA-identischen Männern (in Bezug auf den jeweiligen Hämochromatosepatienten)

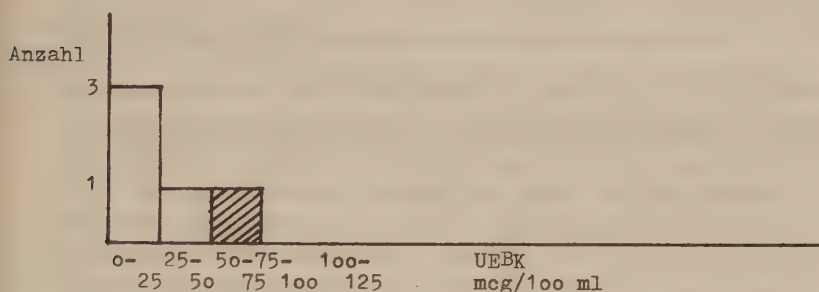


Abb. 10 UEBK bei HLA-halbididentischen männlichen Familienmitgliedern

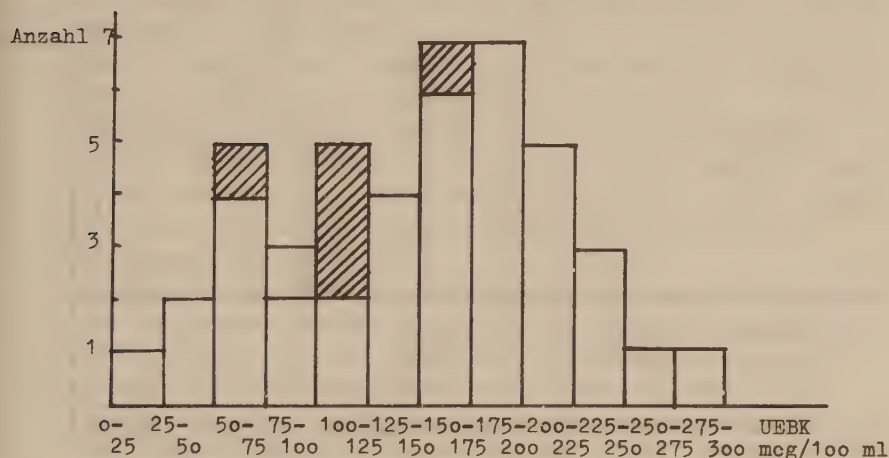


Abb. 11 UEBK bei HLA-verschiedenen Männern

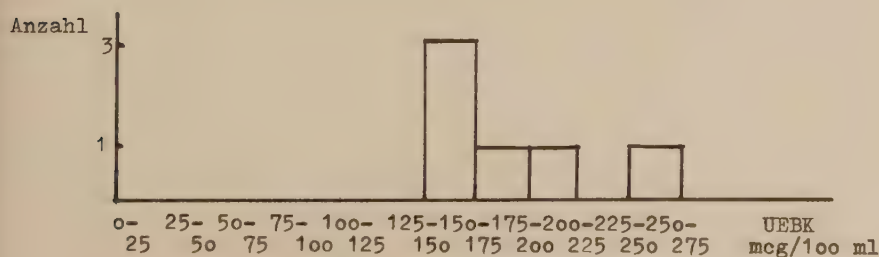


Tabelle 6

Serumferritinwerte bei 11 Familienangehörigen

Patient	Geschl.	HLA-identisch	ein Haplotyp gemeinsam
33 I 3	M	387	
33 I 4	M	1527	
33 I 5	W	302	
34 II 4	W	664	
10 II 1	M		279
18 I 2	M		189
18 I 3	M		192
20 I 3	M		285
31 I 2	M		114
31 II 1	M		92,1
33 III 1	W		28,3

Normalwert: Frauen 8 - 159 ng/ml
 Männer 23 - 397 ng/ml

Statistische Untersuchung der Ergebnisse bei den "gesunden"
Familienmitgliedern

Wie aus den Abbildungen 4 - 11 ersichtlich, ergaben sich in den einzelnen Gruppen von bisher gesunden Familienmitgliedern, die nach dem Übereinstimmungsgrad ihres HLA-Antigenmusters mit dem des in der Familie an idiopathischer Hämochromatose Erkrankten (bzw. des Propositus, vgl. S. 59) unterteilt wurden, sehr unterschiedliche Verteilung der Serumeisenwerte und der Werte der freien Eisenbindungskapazität.

In der Gruppe der mit dem Hämochromatosepatienten bzw. Propositus HLA-identischen Familienmitglieder bewegten sich die Serumeisenwerte - außer einem Wert bei 5 II 5 - zwischen 145 und 230 mcg/100 ml. Der Mittelwert lag bei den Frauen bei 158 und bei den Männern bei 183 mcg/100 ml. (Vgl. Tab. 7)

Demgegenüber variierten die Serumeisenwerte bei den HLA-verschiedenen Angehörigen innerhalb des Normalbereiches zwischen 33 und 140 mcg/100 ml. Der durchschnittliche Serumeisenspiegel betrug hier bei den weiblichen Verwandten 71,4 und bei den männlichen 85,1 mcg/100 ml.

Im statistischen Vergleich dieser beiden Gruppen nach Wilcoxon, Mann und Whitney lag der U-Wert weit unterhalb des kritischen Wertes, so daß die Serumeisenspiegel der HLA-verschiedenen und der HLA-identischen Männer und Frauen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,005 statistisch signifikant voneinander verschieden sind. (Vgl. Tab. 8)

Das gleiche Ergebnis erbrachte auch der statistische Vergleich nach Wilcoxon der ungesättigten Eisenbindungskapazitäten und der prozentualen Absättigung der Eisenbindungskapazität der Männer in diesen beiden Gruppen. Dagegen war beim Vergleich dieser Parameter bei den Frauen dieser beiden Gruppen der Unterschied bei der ungesättigten Eisenbindungskapazität bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,013 gerade nicht mehr signifikant, während die Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,003 signifikant voneinander abwichen. (Vgl. Tab. 8)

Tab. 7		Serumeisen mcg/100 ml		freie EBK mcg/100 ml		EBK-Sättigung %	
HLA- identische	Frauen	76-188	158	0-268	56	22-100	79,3
	Männer	160-225	183	0- 47	20	77-100	89,9
HLA-halb- identische	Frauen	21-178	100	41-315	175	11- 80	37,9
	Männer	56-270	132	0-293	160	19-100	46,0
HLA verschieden	Frauen	39-115	71	130-230	190	15-47	27,3
	Männer	33-140	85	157-265	195	13- 45	32,3
		V	M	V	M	V	M

V = Variationsbreite M = Mittelwerte

Tab. 8 Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Parameter des Eisenstoffwechsels bei den verschiedenen Gruppen von Familienangehörigen

w e i b l i c h e F a m i l i e n a n g e h ö r i g e

	HLA-identisch	HLA-halb-identisch	HLA-identisch	HLA-halb-identisch	HLA-identisch	HLA-halb-identisch
	Serumeisen		freie EBK		Sättigung der EBK	
HLA-halb-identisch	0,005		0,005		0,005	
HLA-verschiedene	0,005	∅	0,013 ∅	∅	0,003	∅

m ä n n l i c h e F a m i l i e n a n g e h ö r i g e

	HLA-identisch	HLA-halb-identisch	HLA-identisch	HLA-halb-identisch	HLA-identisch	HLA-halb-identisch
	Serumeisen		freie EBK		Sättigung der EBK	
HLA-halb-identisch	0,005		0,005		0,005	
HLA-verschiedene	0,008	0,01	0,008	∅	0,008	∅

Bei statistisch signifikantem Unterschied ist jeweils die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben. ∅ bedeutet fehlende Signifikanz

Die Höhe der freien Eisenbindungskapazität streute bei der HLA-identischen Verwandten der Patienten in einem Bereich zwischen 0 und 54,5 mcg/100 ml, wenn man den stark abweichenden Wert von 5 II 5 mit 268 mcg/100 ml nicht berücksichtigt. Der Durchschnitt liegt bei den Frauen bei 56,1 mcg/100 ml und bei den Männern bei 20,2 mcg/100 ml. (Der hohe Mittelwert bei den Frauen ist durch das Bestimmungsergebnis bei 5 II 5 bedingt, das bei der geringen Fallzahl von $n = 7$ besonders stark ins Gewicht fällt. Auch das Fehlen eines statistischen Unterschieds im Vergleich zur Gruppe der HLA-verschiedenen Frauen dürfte darauf zurückzuführen sein.) Hiervon unterschieden sich die Werte der ungesättigten Eisenbindungskapazität der HLA-verschiedenen Angehörigen mit Mittelwerten bei den Frauen von 190 mcg/100 ml und bei den Männern von 195 mcg/100 ml und einer Variationsbreite zwischen 130 und 265 mcg/100 ml. Der Bereich, über den sich die prozentualen Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität bei den HLA-identischen Familienmitgliedern erstreckte, nämlich von 72,7 bis 100 % (wenn man wieder von dem Wert bei 5 II 5 von 22 % absieht) lag deutlich oberhalb des Normalbereiches, in dem sich die Werte der HLA-verschiedenen Verwandten bewegten, nämlich zwischen 13 und 47 %.

Der Mittelwert der Sättigung der Eisenbindungskapazität bei den HLA-identischen Frauen war 79,3 % und bei den Männern 89,9 %; bei den HLA-verschiedenen Frauen lag er bei 27,3 % und bei den Männern bei 32,2 % (Vgl. Tab. 7)

Das Serumeisen, der Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität und die freie Eisenbindungskapazität bei der HLA-halbidentischen Personen nahmen eine Art Mittelstellung zwischen den Werten der beiden oben beschriebenen Gruppen ein. Die Mittelwerte dieser Parameter lagen - wie aus Tab. 7 ersichtlich - zwischen denen der HLA-identischen und der HLA-verschiedenen Verwandten. Die Streubreite der Werte der HLA-halbidentischen umfaßte die streng voneinander abgegrenzten Variationsbereiche sowohl der Werte der HLA-verschiedenen, die sich ausschließlich im Normalbereich bewegten, als auch der HLA-identischen, die sich fast ausnahmslos im pathologischen Bereich befanden.

Die Serumeisenkonzentrationen reichten bei den HLA-halbidentischen Frauen von 21 bis 178 mcg/100 ml bei einem Mittel von 100,5 mcg/100 ml und bei den Männern von 56 bis 270 mcg/100 ml bei durchschnittlich 132,7 mcg/100 ml. Im U-Test unterschieden sich diese Größen bei den Frauen von denen der HLA-identischen Frauen statistisch signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,005 (siehe Tab. 8), während sie von denen der HLA-verschiedenen nicht differierten.

Beim Vergleich der Gruppen der HLA-halbidentischen mit den HLA-identischen Männern war der statistische Unterschied der Serumeisenspiegel ebenfalls signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,005.

Die Serumeisenwerte der HLA-halbidentischen Männer wichen sogar statistisch signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,01 von denen der HLA-verschiedenen ab. (Vgl. Tab. 7)

Die Werte der ungesättigten Eisenbindungskapazität der HLA-halbidentischen Frauen zeigten eine Streuung von 41,5 bis zu 315 mcg/100 ml. Der Mittelwert war 175 mcg/100 ml. In der selben Gruppe bewegte sich die Sättigung der Eisenbindungskapazität analog zwischen 10,9 und 80,5 bei einem mittleren Sättigungsgrad von 37,9 % (Vgl. Tab. 7)

Bei den HLA-halbidentischen Männern lag die freie Eisenbindungskapazität zwischen 0 und 293 mcg/100 ml. Der Durchschnittswert betrug 159,8 mcg/100 ml. Bei den selben Personen variierten die Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität zwischen 19,5 und 100 %. Der Mittelwert erreichte 46 %. (Vgl. Tab. 7)

Die Werte der freien Eisenbindungskapazität der HLA-halbidentischen Männer und Frauen differierten jeweils bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,005 signifikant von denen der HLA-identischen. Das gleiche gilt auch für die Sättigung der Eisenbindungskapazität.

Dagegen war kein statistischer Unterschied der Werte der ungesättigten Eisenbindungskapazität und der Sättigung der Eisenbindungskapazität von HLA-halbidentischen Männern bzw. Frauen gegenüber den Werten der HLA-verschiedenen festzustellen.

Vgl. Tab. 8 S. 113

Innerhalb der Gruppen der HLA-identischen und der HLA-verschiedenen Familienangehörigen lagen bei allen drei untersuchten Parametern des Eisenstoffwechsels keine Geschlechtsunterschied vor. Bei den HLA-halbidentischen dagegen bestand im t - Test eine bei p kleiner 0,01 signifikante Differenz zwischen den Serumeisenwerten der Männer und Frauen. Bei den Werten der freien Eisenbindungskapazität und der Sättigung der Eisenbindungskapazität war kein statistischer Unterschied im t-Test nachzuweisen.

Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie

HLA - Antigene bei idiopathischer Hämochromatose

Eine Assoziation von Gewebsantigenen mit der Erkrankung an idiopathischer Hämochromatose wurde erstmals 1975 von Simon et. al. (Lit.40) vermutet. Weitere Arbeiten von Simon et. al. (110/111) und anderen Forschungsgruppen (s, Tab. 9) (die bereits in der Einleitung auf S. 7 und 8 erwähnt wurden) erhärteten diese Hypothese. Die Ergebnisse dieser Studien in Bezug auf eine Assoziation von idiopathischer Hämochromatose mit HLA- A3, B7 und B14 werden in Tabelle 9 zusammengestellt.

Sieht man von den Studien mit kleineren Fallzahlen ab, so ergeben sich bei allen Autoren signifikante Häufungen von HLA - A3 (zwischen etwa 50 und 80 %) bei Patienten mit idiopathischer Hämochromatose (bei sehr kleinen Fallzahlen wurden A3 bei bis zu 100 % der Patienten ermittelt). Für HLA - B7 fanden sich etwas geringere Häufungen, die nur bei einem Teil der Arbeiten statistisch signifikant waren. Ein vermehrtes Vorkommen von HLA - B14 fiel in vier Studien auf. Dabei erscheint es bemerkenswert, daß die drei Studien mit den größten prozentualen Anteilen von B14 (ca. 25 und 30 %) bei Patienten mit idiopathischer Hämochromatose in Rennes in der Bretagne und in Paris durchgeführt wurden, während englische Untersucher B14 nur bei 20 % der Patienten vorfanden. Dagegen war in den übrigen Studien HLA - B14 nicht vermehrt.

Tab. 9 Übersicht über die bisherigen Studien über HLA- Antigene bei idiopathischer Hämochromatose

Lit.	Autor (Region)	Erscheinungsjahr	Zahl der Patienten	Patienten mit		
				HLA-A3	B7	B14
(40)	Simon et.al. (Bretagne)	1976	51	40 = 78,4%	25 = 49 %	13 = 25,5%
(42)	Simon et.al. (Bretagne)	1977	24 Familien	17 = 70,8 %	6 = 25 %	8 = 33 %
			84	63 = 75 %		26 = 31 %
(47)	Walters (Irland)	1975	6	6 s	5 s	1
(39)	Shewan (Schottland)	1976	6	5 s	5 s	1
(8)	Bomford (England)	1977	35	22=63% s	13=37% Ø	7=20%
(21)	Goosens (Niederlande)	1977	3	1	1	1
(46)	Stevens/Walters (Irland)	1977	14	13 s	12 s	2
(15)	Dyrszka (Westfalen/BRD)	1978	22	16= s 73%	10 Ø 45 %	0
(27)	Laukens (Belgien)	1978	12	10 s	9 s	0
(29)	Lipinski (Paris)	1978	48	36 s 75 %	22 s 46 %	13 s 27 %
(24)	Henke/Ungar (Süd-West-Dtsch)	1978	11	6 s	5	0
(26)	Kühnl/Kaltwasser (Frankfurt)	1978	35	26 s 74 %	21 s 60 %	1
(16)	Dyrszka (Westfalen)	1979	30	23 s 76 %	16 Ø 53 %	0

S = signifikante Häufung, Ø = Häufung statistisch nicht signifikant

Betrachtet man andererseits die Zahlen einer neueren, sehr umfangreichen Studie aus der Bretagne mit 154 Patienten (18) mit statistisch signifikanter Häufung von B14, so fällt auf, daß hier HLA B7 bei Hämochromatosepatienten (36,1 %) gegenüber der Normalbevölkerung (27,9 %) nur geringfügig, statistisch nicht signifikant vermehrt auftrat.

Soweit man die Ergebnisse der bisherigen Studie mit zum Teil sehr geringen Fallzahlen als repräsentativ betrachten kann, scheinen in der geografischen Verteilung der mit idiopathischer Hämochromatose gekoppelten HLA-B Antigene Unterschiede zu bestehen. Während HLA-A3 in allen Studien etwa gleichmäßig gehäuft vorkommt, tritt das von französischen (vor allem in der Bretagne) und einem englischen Untersucher vermehrt vorgefundene HLA-B14 zu Gunsten von B7 in irischen, schottischen, belgischen und deutschen Populationen von Patienten mit idiopathischer Hämochromatose zurück.

Auch die in dieser Studie vorgelegten HLA-Typisierungsergebnisse bei 34 Patienten mit idiopathischer Hämochromatose (Vgl. S. 60 Tab. 2) (HLA A3 bei 58,8 %; HLA B7 bei 44,1 % und HLA B14 bei 5,9 % der Patienten) stimmen in etwa mit der Verteilung dieser HLA-Antigene in den drei in Tabelle 9 angegebenen deutschen Studie überein. Dabei fällt auf, daß die prozentuale Verteilung in dieser im süddeutschen Raum durchgeführten Studie der einer Süd-west-deutschen Studie von Henke/Ungar (24) (mit allerdings nur 11 Fällen) am ähnlichsten ist.

Die Ergebnisse dieser drei deutschen und der vorliegenden Studie machen es wahrscheinlich, daß bei Patienten aus diesem geografischen Gebiet von den HLA-B-Antigenen lediglich HLA B7 mit idiopathischer Hämochromatose assoziiert ist, während HLA B14 im Gegensatz zu den französischen Hämochromatosepatienten, bei denen es signifikant gehäuft vorgefunden wird, gegenüber einer gesunden Kontrollpopulation nicht vermehrt auftritt.

In der Studie von Simon et. al. (42) lag bei 8 Patienten von 24 der Haplotyp HLA-A3, B14 (dies entspricht 16,7 %) und bei 5 der Haplotyp A3, B7 vor (entspricht 10,4 %).

In dieser Untersuchung wurde dagegen der Haplotyp HLA-A3, B14 lediglich bei einem einzigen Patienten ermittelt (= 1,4 % aller bestimmten Haplotypen), während HLA-A3, B7 bei 16 von 73 Haplotypen (= 21,9 %) bestimmt wurde. Diese Häufung des Haplotypen HLA-A3, B7 war, wie auf S. 73 berechnet, statistisch signifikant.

Dies weist darauf hin, daß die oben beschriebenen regionalen Unterschiede auf einer Assoziation der idiopathischen Hämochromatose mit verschiedenen HLA-Haplotypen beruhen könnte. Wie auf S. 74 erläutert, besteht zwischen der Verteilung der Häufigkeiten der Haplotypen mit HLA-B7 in Kopplung mit HLA-A3 und HLA-B7 in Kombination mit HLA-AX, =X+3 in der Gruppe der Hämochromatosepatienten und der Verteilung der gleichen Haplotypen in einer Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied. Vergleicht man dagegen die Verteilung der Häufigkeiten der Haplotypen mit HLA-A3 in Verbindung mit HLA-B7 und HLA-A3 kombiniert mit HLA-BX, X≠7 in der Gruppe der Hämochromatosepatienten mit der in der Kontrollgruppe, so läßt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Häufigkeitsverteilungen ermitteln.

Hieraus läßt sich folgern, daß das bei Hämochromatosepatienten signifikant gehäuft vorkommende HLA-A3 (58,8 %) Vgl. S. 60 Tab. 2 u. S. 65/66) im Vergleich zur Kontrollbevölkerung ähnlich oft haplotypisch mit HLA-B7 wie mit HLA-BX, X≠7 gekoppelt ist.

Umgekehrt ist festzustellen, daß das in der Gruppe der Hämochromatosepatienten ebenfalls - jedoch nicht statistisch signifikant (S. 67) - gehäuft auftretende HLA-B7 (44,1 %)(Vgl. S.60) gegenüber der Kontrollgruppe vermehrt in haplotypischer Verknüpfung mit HLA-A3 erscheint (HLA-B7 mit HLA-A3 in 16 Haplotypen und HLA-B7 mit HLA-AX; X≠3 in vier Haplotypen).

Insgesamt scheint daher das vermehrte Vorliegen von HLA-B7 in der Gruppe der Hämochromatosepatienten sekundär durch die primär vorhandene Häufung von HLA-A3 bedingt zu sein.

Entsprechend dürfte auch die signifikante Häufung des Haplotypen HLA- A3, B7 (vgl. S. 73) möglicherweise auf die primäre Erhöhung des HLA - Antigens A3 zurückzuführen sein. Gegenüber der aus der Kontrollpopulation ermittelten Verteilung (2) erscheint die Häufigkeit des Haplotyps HLA-A3, B7 gegenüber der Häufigkeit des Haplotyps HLA-A3, BX; $X \neq 7$ zwar vermehrt, hierfür läßt sich jedoch statistisch keine Signifikanz ermitteln.

Eine Assoziation von HLA-A3 mit idiopathischer Hämochromatose ist auf Grund der Ergebnisse der oben aufgeführten Studien sowie der hier vorgelegten Untersuchung als bestätigt anzusehen. Dagegen ist die Assoziation von B - Locus - Antigenen mit idiopathischer Hämochromatose auf Grund der oben dargelegten regionalen Unterschiede und der in dieser Studie vorgefundenen Häufung von HLA-B7 vor allem in haplotypischer Verknüpfung mit HLA-A3, die möglicherweise überwiegend durch das bekannte positive Kopplungsungleichgewicht zwischen HLA-A3 und HLA-B7 zustandekommt (2/3), eher sekundär und damit einer größeren Variabilität unterworfen.

DR - Antigene bei idiopathischer Hämochromatose

In den oben in Tabelle 9 auf S. 118 aufgeführten neueren Arbeiten war lediglich in der 1978 erschienenen Studie von Kühnl und Kaltwasser (26) eine Bestimmung des HLA-D-Locus bei Patienten mit idiopathischer Hämochromatose durchgeführt worden. Diese Autoren fanden DR 2 bei 5 von 13 Patienten, wovon 4 Patienten zusätzlich HLA-A3 und HLA-B7 aufwiesen.

Die in dieser Studie vorgelegten Typisierungsergebnisse von 25 Hämochromatosepatienten (vgl. Tab. 3 S. 116) stimmt mit diesen Befunden im wesentlichen überein. Das bei 12 Patienten (dies entspricht 48 %) ermittelte DR 2 erschien im Vergleich zur Häufigkeit in der Normalbevölkerung (28 %) zwar vermehrt, statistisch fand sich jedoch keine signifikante Häufung (vgl. S. 25). Auch in der vorliegenden Studie fiel auf, daß 7 von 12 Patienten mit DR2 auch den Haplotyp HLA-A3, B7, 4 Patienten entweder HLA-A3 oder HLA-B7 aufwiesen und nur 1 Patient mit DR 2 A3 und B7 negativ war.

Da zwischen dem Haplotypen HLA-A3, B7 und DR2 ein positives Kopplungsungleichgewicht besteht (3), liegt der Schluß nahe, daß auch hier die leichte, nicht statistisch signifikante Erhöhung der Frequenz von DR2 bei Hämochromatosepatienten sekundär in Folge der oben diskutierten Vermehrung des Haplotypen HLA-A3, B7 bei Hämochromatosepatienten zustande kommt.

Diskussion der Ätiologie der Häufung von HLA-A3 bei idio-
pathischer Hämochromatose

In der vorliegenden Studie finden sich HLA-A3 und B7 und DR2 gehäuft, wobei allein das vermehrte Vorkommen von HLA-A3 statistisch signifikant ist. Dadurch wird wahrscheinlich, daß diese Antigene bzw. allgemein die verschiedenen HLA - Loci mit der genetischen Anlage der idiopathischen Hämochromatose assoziiert sind, (wenn man den erblichen Charakter der Erkrankung - wie in der Einleitung auf S. 7 diskutiert - voraussetzt). Die Assoziation mit dem HLA-A Locus bzw. häufig mit HLA-A3 scheint in Anbetracht der geringeren Frequenz und der größeren Variabilität bestimmter HLA-B Antigene enger zu sein als die mit dem HLA-B Locus bzw. mit HLA-B7 oder B14, während die Assoziation mit dem HLA - D Locus bzw. häufig mit DR2 nur noch als locker zu betrachten ist. Dies wird zudem durch die aus den auf S. 74/75 durchgeführten statistischen Untersuchungen abgeleitete "sekundäre" Natur der Häufung von HLA-B7 untermauert.

Als Ursache für die überzufällige Häufung von HLA-A3 und zumindest nach einigen der auf S. 118 Tab. 9 erwähnten Autorenbestimmter HLA-B Antigene wäre eine kausale Bedeutung dieser Antigene für die Ausbildung des Krankheitsbildes der idiopathischen Hämochromatose denkbar. Diese kausale Bedeutung der HLA - Antigene könnte in der Erleichterung der Mutation von genetischen Anlagen bestehen, die den Eisenstoffwechsel beeinflussen (40). Dagegen spricht jedoch (wie auch gegen ein direktes Eingreifen von HLA - Antigenen in Stoffwechselprozesse) die große Häufigkeit von Patienten mit idiopathischer Hämochromatose, die keines dieser vermehrt vorkommenden HLA-Antigene aufweisen und die weite Verbreitung von HLA-A3 und B7 bzw. B14 in der gesunden Bevölkerung gegenüber der relativen Seltenheit dieser Erkrankung in der Bevölkerung.

Somit bleibt die plausibelste Erklärung für die Häufung dieser HLA-Antigene eine benachbarte Lokalisation eines für die Erkrankung verantwortlicher hypothetischen Gens oder eines hypothetischen Genkomplexes zum HLA-A Locus auf dem 6. Chromosom. (111/110).

Durch die mit zunehmendem Genabstand erhöhte Rekombinationshäufigkeit ließe sich die im Vergleich zur engen Verknüpfung des hypothetischen Genortes der Anlage für Hämochromatose mit dem HLA-A Locus lockerere Assoziation mit dem HLA-B und HLA-D Locus erklären.

Da die manifeste idiopathische Hämochromatose keine häufige Erkrankung ist und in der Regel erst in der zweiten Lebenshälfte in Erscheinung tritt, also die Fortpflanzung nur selten beeinträchtigt, muß unter der Voraussetzung des genetischen Charakters der Erkrankung, eine Neumutation, die die Erkrankung verursacht, ein sehr seltenes Ereignis sein. So ist es vorstellbar, daß die derzeit in der Bevölkerung vorhandenen Erbanlagen für die idiopathische Hämochromatose auf wenige, wenn nicht gar nur auf einzelne solcher Ereignisse zurückzuführen sind.

Zum Beispiel könnte eine solche bei einem Individuum mit dem Haplotypen HLA-A3, B14 neu entstandene Anlage in dem geografisch und historisch eng verbundenen nordfranzösischen und südenglischen Raum Verbreitung gefunden haben, wobei im Laufe der Zeit durch Rekombinationen mit einer dem Abstand der Gene entsprechenden Häufigkeit andere B-Antigene, aber auch, mit geringerer Frequenz, andere HLA-A Antigene mit dem hypothetischen Genort für idiopathische Hämochromatose in Verbindung gebracht wurden, so daß die heute in den französischen und englischen Studien vorgefundene Verteilung von HLA-Antigenen bei Hämochromatosepatienten entstand. Auch die beiden häufigsten Haplotypen HLA-A3, B7 und HLA-A3, B14 könnten durch Crossing over aus einem der beiden Haplotypen bei einem Individuum mit Hämochromatose hervorgegangen sein.

(Ein paralleler Entstehungs- bzw. Verbreitungsmodus wurde zum Beispiel in der Schweiz für einen seltenen Enzymdefekt in der Speichelflüssigkeit ermittelt. Hier konnte durch Untersuchung der Verbreitung dieses Defektes in der Bevölkerung auf einen gemeinsamen Vorfahren aller Betroffenen geschlossen werden, der vor einigen hundert Jahren lebte und bei dem dieser Enzymdefekt erstmals durch Neumutation aufgetreten sein muß).

Einschränkend muß festgestellt werden, daß keineswegs alle Erkrankungen an idiopathischer Hämochromatose auf eine einzige Neumutation des verantwortlichen Gens bzw. Genkomplexes zurückzuführen sind. Vielmehr gibt es offensichtlich Formen der idiopathischen Hämochromatose, die ebenfalls genetisch bedingt sind, aber in Krankheitsbild und Verlauf von der häufigeren Form abweichen und auch nicht HLA-gekoppelt vererbt werden. (Z.B. Fall 25.1 und 25.2) (2).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß als die plausibelste Erklärung für die beobachtete Häufung bestimmter HLA - Antigene bei Patienten mit idiopathischer Hämochromatose das Auftreten einer Mutation an einem den Eisenstoffwechsel beeinflussenden Gen in der Nähe des HLA-A - Locus bei einem Individuum mit dem Haplotypen HLA-A3, B14 oder HLA-A3, B7 erscheint, wobei dieses Ereignis viele Generationen zurückliegen muß.

Die heute bestimmte Verteilung von HLA-Antigenen bei Hämochromatosepatienten könnte so durch Rekombinationen zwischen dem HLA-A Locus und dem HLA-B Locus bzw. zwischen dem HLA-A Locus und dem hypothetischen Genort, ferner durch die Entstehung von identischen Mutationen bei anderen Individuen (mit anderem HLA-Genotypen) und außerdem durch das Auftreten HLA-unabhängiger Formen der idiopathischen Hämochromatose zustande gekommen sein. Auf diese Weise sind auch die besprochenen regionalen Unterschiede der Verteilung der HLA-Antigene bei Hämochromatosepatienten erklärbar.

HLA-A3 als genetischer Marker der idiopathischen Hämochromatose?

In der Diagnostik der idiopathischen Hämochromatose dürfte der HLA-Typisierung aufgrund der weiten Verbreitung des für Hämochromatose "typischen" HLA-A3 in der Normalbevölkerung und der Tatsache, daß von drei Patienten nur zwei HLA-A3 aufweisen, nur eine untergeordnete Rolle zukommen. Auch bei der Differenzierung der idiopathischen Hämochromatose gegenüber sekundär bedingten Eisenspeichererkrankungen, besonders gegenüber der alkoholbedingten Hämosiderose kommt der HLA-Typisierung aus diesen Gründen nur eine eingeschränkte Bedeutung zu. (45).

Eine weit größere Wertigkeit gewinnt hingegen die HLA-Typisierung bei der Untersuchung von bisher nicht erkrankten Familienmitgliedern von Hämochromatosepatienten (28). (Vgl. S. 130) An dieser Stelle soll kurz erörtert werden, ob die alleinige Bestimmung von HLA-A3 (und eventuell von HLA-B7 und B14) geeignet ist, unter den Verwandten von Hämochromatosepatienten diejenigen zu ermitteln, die ebenfalls Anlageträger einer Eisenspeichererkrankung sind.

In dieser Studie traf dies in einigen der untersuchten Familien zu. Zum Beispiel hatten in Familien 33 Geschwister des Patienten, die HLA-A3, B7 positiv waren, pathologisch erhöhte Serumisenwerte und eine hohe Sättigung der Eisenbindungskapazität. (Bei einem Bruder des Patienten 33 wurde inzwischen, angeregt durch diese Befunde, die Diagnose einer idiopathischen Hämochromatose gestellt (33 II 4)). (S. 12/110) Demgegenüber zeigten zwei Schwester, die nicht HLA-A3, B7 aufwiesen, völlig normale Werte für das Serumisen und die freie Eisenbindungskapazität.

Ebenso erhob sich in Familie 34 bei den beiden Geschwistern des Patienten, die ebenso wie dieser homozygot für HLA-A3 waren, aufgrund von erhöhten Serumeisenkonzentrationen und einer erheblich verminderten ungesättigten Eisenbindungs-kapazität der Verdacht auf eine Eisenspeicherung, während diejenigen Geschwister und die Eltern, die für HLA-A3 heterozygot waren, entweder normale oder ebenfalls deutlich pathologische Werte des Eisenstoffwechsels zeigten.

Gestützt auf diese Befunde könnte man vermuten, daß in diesen Familien HLA-A3 als Indikator für eine erbliche Anlage zur Eisenspeicherung fungiert.

Dagegen ist zum Beispiel in Familie 1 der Bruder des Patienten HLA-A3-positiv, jedoch sind Serumeisen und freie Eisenbindungs-kapazität bei ihm unauffällig. Eine Reihe von ähnlichen Beispielen aus den Familienuntersuchungen ließen sich anführen, die jedoch auch durch eine verminderte Expressivität bzw. Penetranz der Erbanlage bei HLA-A3-positiven Familienangehörigen erklärt werden könnten.

Ein eindeutiges Argument gegen die Funktion von HLA-A3 als genetischem Marker der idiopathischen Hämochromatose ist jedoch die Tatsache, daß in den vier Familien, bei denen die Diagnose einer Hämochromatose bei je zwei Familienmitgliedern gesichert war, von den beiden Patienten jeweils nur eine HLA-A3-positiv war (vgl. S. 69 Tab. 4)

So wies der Propositus in Familie 5 5.1 weder HLA-A3 noch HLA-B7 auf. Dagegen hatte sein Bruder 5.2, der ebenfalls an idiopathischer Hämochromatose erkrankt war, den Haplotyp HLA-A3, B7. Von den beiden Schwestern, bei denen HLA-A3, B7 bestimmt wurde, zeigte nur eine pathologische Serumeisenkonzentrationen und hohe Sättigungsgrade der Eisenbindungs-kapazität, während die andere ebenso wie die ebenfalls HLA-A3, B7-positive Mutter normale Eisenstoffwechselwerte im Serum aufwies.

Der Vater, der weder HLA-A3 noch HLA-B7 besaß, litt seit Jahren an Diabetes mellitus und an einer Leberzirrhose. Das Serumeisen und die Sättigung der Eisenbindungskapazität waren erhöht. (Leider war bei einer Leberbiopsie vor Jahren keine Eisenfärbung vorgenommen worden).

In Familie 20 konnte beim Propositus 20.1 ebenfalls weder HLA-A3 noch HLA-B7 bestimmt werden. Die beiden Geschwister hatten beide verdächtige Serumeisenspiegel und hohe Sättigungswerte HLA-B7-negativ. Bei beiden Kindern des Propositus ist inzwischen eine idiopathische Hämochromatose diagnostiziert worden. Beide Kinder erbten von der Mutter den Haplotypen HLA-A3, B7. Allerdings dürfte bei den Kindern des Propositus ein Alkoholabusus die Entwicklung der Eisenspeicherung begünstigt haben.

In Familie 23 hatte der Propositus HLA-A3, jedoch der ebenfalls erkrankte Sohn nicht. Bei einer Schwester mit HLA-A3 wurden pathologisch erhöhte Serumeisenwerte festgestellt wie auch bei einem HLA-A3-negativen Sohn des Propositus. Von den beiden erkrankten Schwestern in Familie 25 hatte nur eine HLA-A3, während bei dem HLA-A3 positiven Bruder bisher keine Abweichung von normalen Eisenstoffwechselwerten ermittelt werden konnte.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Untersuchung von gesunden Familienmitgliedern auf das Vorliegen des HLA-Antigens A3 nur in einzelnen Familien dazu geeignet sein kann, diejenigen Verwandten zu ermitteln, die eine genetische Disposition für eine Eisenspeicherung besitzen. Im allgemeinen ist dies jedoch nicht möglich. HLA-A3 kann somit trotz seiner als gesichert zu betrachtenden Häufung bei Patienten mit idiopathischer Hämochromatose nur eingeschränkt als genetischer Marker für diese Erkrankung angesprochen werden.

Bedeutung der HLA-Typisierung in der Frühdiagnose der idiopathischen Hämochromatose bei Verwandten von Hämochromatosepatienten

Im November 1977 erschien eine Studie von M. Simon und seinen Mitarbeitern (42), in der die HLA Typisierungsergebnisse von 15 Familien mit jeweils mehreren an Hämochromatose erkrankten Mitgliedern ausgewertet wurden. Dabei stellte sich heraus, daß bei Geschwistern eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Erkrankung an idiopathischer Hämochromatose und dem Besitz des gleichen HLA-Haplotypenpaares besteht.

Von 18 HLA-identischen Geschwistern der Propositi waren 16 an idiopathischer Hämochromatose erkrankt, während von den insgesamt 22 erkrankten Geschwistern nur eines einen völlig von dem das Propositus abweichenden HLA-Genotypus aufwies und fünf nur in einem Haplotypen mit dem Propositus übereinstimmten.

Während der Durchführung der vorliegenden Studie erschien 1978 in "Tissue Antigens" eine Arbeit von Marc Lipinski et. al., die in ihrem Vorgehen dem unserer Untersuchung ähnelt.

Dort wurden 14 Familien mit jeweils mehreren Erkrankten untersucht und die Familienmitglieder in eine Gruppe mit gesicherter idiopathischer Hämochromatose, eine Gruppe von gesunden Personen (Serumeisen kleiner 140 mcg/100 ml; Sättigung der Eisenbindungskapazität kleiner 40 %; keine klinische Symptome) und eine Gruppe von "intermediärer" idiopathischer Hämochromatose (mit Serumeisenkonzentrationen zwischen 140 und 190 mcg/100 ml; einer Sättigung der Eisenbindungskapazität zwischen 40 und 80 %; ohne klinische Symptome) unterteilt. (29)

Von 10 manifest an idiopathischer Hämochromatose erkrankten Familienmitgliedern waren acht mit dem Propositus HLA-identisch. Von 36 "intermediären" Formen zeigten 31 eine Übereinstimmung in einem Haplotypen mit dem Propositus. (29)

Eine weitere Studie zu diesem Thema wurde von M. Simon et. al. im Juli 1979 veröffentlicht. (5). Hier wurden bei 174 Familienangehörigen von 32 Hämochromatosepatienten die Serumeisenwerte, die Werte der freien Eisenbindungskapazität und die Serumferritinspiegel bestimmt. Die Ergebnisse von Familienangehörigen, die mit dem Probanden HLA-identisch waren (=HH), sowie von Familienmitgliedern, die nur einen Haplotypen mit dem Propositus gemeinsam hatten (= OH) und von Verwandten, die sich vom Probanden in beiden HLA-Haplotypen unterschieden (= OO)(bzw. von gesunden Kontrollen (= C) wurden miteinander verglichen. Zwischen der Gruppe der HLA-identischen (HH) und der HLA-halbididentischen (OH) Familienmitglieder bestanden bei Männern wie bei Frauen bei allen drei untersuchten biochemischen Parametern signifikante Unterschiede. Bei den Gruppen der HLA-verschiedenen (OO) und der HLA-halbididentischen (OH) Familienangehörigen differierten die Serumferritinspiegel der Männer statistisch signifikant. (5)

Gleichzeitig erschien eine ähnlich angelegte Untersuchung von Cartwright et. al. (10). In dieser Studie wurde ein solcher statistisch signifikanter Unterschied zwischen HLA-halbididentischen Männer und männlichen Normalpersonen beim Serumeisen, der Transferrinsättigung, der Menge an mikroskopisch nachweisbaren Leberzelleisen und dem chemisch bestimmbar Eisengehalt des Lebergewebes ermittelt.¹⁾ Bei den weiblichen Familienangehörigen waren die gleichen Parameter mit Ausnahme des Serumeisens signifikant verschieden. Die Ergebnisse der gleichen Laboruntersuchungen differierten bei den HLA-identischen und HLA-halbididentischen Verwandten ebenfalls statistisch signifikant.

1) (Eine leichte Form der Eisenspeicherung wurde bei einem Drittel der HLA-halbididentischen festgestellt.)

In der vorliegenden Studie wurde die Bestimmung des Serumeisenspiegels und des Sättigungsgrades der Eisenbindungskapazität als Suchverfahren zur Ermittlung von Familienmitgliedern mit einer Eisenstoffwechselstörung gewählt. (Vgl. "Frühdiagnostik"). Wie auf Seite 104 erwähnt, wurden Serumeisenkonzentrationen oberhalb der Grenze des Normalbereiches - bei Männern oberhalb 158 mcg/100 ml und bei Frauen oberhalb 145 mcg/100 ml - als auffällig betrachtet. Den Angaben von C. Edwards (17) folgend wurde auch eine Sättigung der Eisenbindungskapazität von über 50 % als verdächtig angesehen, während ein Sättigungsgrad über 75 % eine Eisenspeicherung vermuten ließ.

Wie im Ergebnisteil in Abb. 4 und 5 S. 105/106 graphisch dargestellt, wurden mit einer Ausnahme (5 II 5) bei allen mit dem jeweiligen Propositus HLA-identischen Verwandten (sowohl bei Männern als auch bei Frauen) Serumeisenkonzentrationen oberhalb des Normbereiches bestimmt; ebenso war bei diesen Familienangehörigen die Eisenbindungskapazität (bei mehreren Bestimmungen mindestens einmal) zu mehr als 75 % gesättigt. Eine deutlich Abweichung hiervon wurde lediglich bei der oben erwähnten 28-jährigen Schwester (5 II 5) eines Propositus ermittelt, die gerade ihr zweites Kind geboren hatte.

Bei einzelnen - insbesondere bei jüngeren oder bei weiblichen - HLA-identischen Verwandten schwankten bei wiederholter Bestimmung der Serumeisenspiegel und der Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität zum Teil erheblich, so daß diese Parameter bei diesen Personen sowohl im deutlich pathologischen als auch im Normalbereich liegen konnten.

Bemerkenswert ist jedoch, daß bei Mehrfachbestimmungen, die bei allen HLA-identischen Verwandten durchgeführt wurden

1. die Sättigung der Eisenbindungskapazität abgesehen von der beschriebenen Ausnahme immer oberhalb von 50 % lag und die durchschnittliche Sättigung der Eisenbindungskapazität stets 74 % oder höher war;
2. die durchschnittlichen Serumeisenwerte sich oberhalb des Normbereiches bewegten, wenn auch gelegentlich Einzelwerte innerhalb des Normbereiches lagen.

Im Gegensatz dazu gab es bei den vom jeweiligen Propositus HLA-verschiedenen Verwandten nicht einen einzigen, dessen Serumeisenspiegel über den Normbereich hinaus erhöht gewesen wäre oder dessen Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität 50 % überschritten hätte.

Im Statistischen Vergleich dieser beiden Gruppen, also der HLA-identischen und der HLA-verschiedenen Verwandten bestand im U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney (Vgl. S. 113) ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl bei den Serumeisenkonzentrationen als auch bei der Sättigung der Eisenbindungskapazität differierten nur bei den Männern statistisch signifikant.

Die Gruppe der HLA-halbidentischen, also der Verwandten, die mit dem Probanden einen Haplotyp gemeinsam hatten, nimmt insofern eine Mittelstellung ein (vgl. S. 114/115), als hier die Serumeisenkonzentrationen in beiden bei den HLA-identischen und HLA-verschiedenen Familienmitgliedern deutlich voneinander abgegrenzten Bereichen streuten, sich also vom Normbereich bis in den deutlich pathologischen Bereich erstreckten.

Diese Mittelstellung wird in der graphischen Darstellung aller Serumeisenspiegel in Abb. 4 auf S. 105 besonders deutlich. Wie aus Tabelle 7 auf S. 112 ersichtlich ist, differieren die Durchschnittswerte bei den HLA-halbidentischen Männern mit 132 mcg/100 ml und bei den Frauen mit 100 mcg/100 ml deutlich von denen der HLA-identischen und der HLA-verschiedenen Verwandten.

Die größere Variationsbreite bei den HLA-halbidentischen Personen kommt auch in einer größeren Standardabweichung von 48 mcg/100 ml zum Ausdruck, die um die Hälfte höher liegt als die bei den HLA-verschiedenen von 32 mcg/100 ml.

Unter den 69 HLA-halbidentischen Personen waren 13 Männer und fünf Frauen, deren Serumeisenwerte die obere Normgrenze überschritten. Es wiesen also rund ein Viertel aller HLA-halbidentischen Verwandten einmal oder wiederholt pathologisch erhöhte Serumeisenkonzentrationen auf. Bei den 38 männlichen Angehörigen betrifft dies jeden Dritten und bei den 31 weiblichen Familienmitgliedern nur jede sechste Verwandte. (Während Frauen mit pathologischen Werten in der Regel mindestens 35 - 40 Jahre alt waren, konnten solche Werte schon bei jüngeren Männern, ja sogar schon bei einem 12-jährigen Knaben auftreten.)

Bei der statistischen Auswertung dieser Ergebnisse, unterschieden sich (wie auf S. 115 dargestellt) die Serumeisenwerte der HLA-halbidentischen Männer im U-Test nicht nur von denen der HLA-identischen (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,005) sondern auch von denen der HLA-verschiedenen Verwandten statistisch signifikant, wenn auch mit einer höheren Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,01. In Übereinstimmung mit den oben dargelegten Ergebnissen der Studie von Simon (5) und Cartwright (10) bestätigt dieses Ergebnis die Mittelstellung von HLA-halbidentischen Verwandten von Hämochromatosepatienten, die wohl unter dem Einfluß von geschlechtsspezifischen Faktoren bei Männern deutlicher zum Ausdruck kommt als bei Frauen. Bei den Werten der Sättigung der Eisenbindungskapazität bei den HLA-halbidentischen Verwandten wurden ähnliche Verhältnisse wie bei den Serumeisenkonzentrationen vorgefunden. Auch hier streuen die Werte sowohl über den Normalbereich unter 50 % als auch über den darüber liegenden verdächtigen bis pathologischen Bereich, während die Werte der HLA-verschiedenen sich auf den Normalbereich und die der HLA-identischen Personen auf den pathologischen Bereich beschränkten, ohne sich wesentlich zu überlappen. Als Besonderheit kann hervorgehoben werden, daß im Bereich zwischen 50 und 75 % Sättigung der Eisenbindungskapazität - wie in der Darstellung in Abb. 5. auf S. 106 ersichtlich - fast nur Werte von HLA - halbidentischen Verwandten vorgefunden werden. während alle Werte der HLA-verschiedenen unterhalb liegen und von den HLA-identischen Angehörigen nur Einzelwerte in diesem Bereich fallen, während das Niveau der Mittelwerte höher liegt.

Zwar bewegte sich bei der Mehrzahl der HLA-halbidentischen Familienmitglieder der Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität innerhalb des Normbereiches, jedoch waren bei zehn Männern und bei sieben Frauen die Eisenbindungskapazität zu 50 bis 75 % und bei fünf Männern und bei einer Frau sogar zu mehr als 75 % gesättigt. Somit hatten mehr als ein Drittel der HLA-halbidentischen Verwandten einmal oder wiederholt eine Sättigung der Eisenbindungskapazität von mehr als 50 %.

(Das Durchschnittsalter der Frauen mit pathologischer Sättigung der Eisenbindungskapazität war 41 Jahre gegenüber dem mittleren Alter von HLA-halbidentischen Frauen mit normaler Sättigung der Eisenbindungskapazität von 39 Jahren. Bei den HLA-halbidentischen Männern war dieser Unterschied etwas deutlicher. Er betrug sechs Jahre. Das mittlere Alter der Männer mit pathologischer Sättigung der Eisenbindungskapazität lag bei 43 Jahren gegenüber dem derjenigen mit Normalwerten von 37 Jahren.)

Bei den HLA-halbidentischen Personen lag im Durchschnitt der Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität bei den Frauen bei 37,9 % und bei den Männern bei 45,95 %. (Vgl. S. 116/ Tab. 7 S. 112).

Diese Grade der Sättigung der Eisenbindungskapazität unterschieden sich deutlich von den Durchschnittswerten der HLA-identischen, jedoch weniger von denen der HLA-verschiedenen Angehörigen.

Statistisch ergaben sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen signifikante Unterschiede nur gegenüber den HLA-identischen, nicht jedoch gegenüber den HLA-verschiedenen Familienmitgliedern. Entsprechende Untersuchungsergebnisse von Cartwright (10) konnten also hier nicht bestätigt werden.

Wie aus den Abbildungen 6 bis 11 auf S. 108/109 zu ersehen ist, gilt für die Variationsbereiche der ungesättigten Eisenbindungskapazitäten dasselbe wie für die Serumeisenwerte oben besprochen wurde (S. 133). Die HLA-halbidentischen Verwandten unterschieden sich auch hier deutlich von den HLA-identischen, während- wie die Abbildungen und die Durchschnittswerte in Tab. 7 schon vermuten lassen - gegenüber den HLA-verschiedenen keine deutliche Abweichung besteht.

Zusammenfassung

Mit einer Ausnahme zeigten alle mit dem Propositus HLA-identischen Verwandten deutlich pathologische Serumeisenspiegel und Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität, die sich mit den ausnahmslos normalen Werten der vom Probanden HLA-verschiedenen Personen (außer beim Wert von 5 II 5) nirgends überlappten. Dagegen nahmen diejenigen Verwandten, die mit dem Propositus einen Haplotyp gemeinsam hatten, eine gewisse Mittelstellung ein. Ein Drittel dieser HLA-halbidentischen wies erhöhte Sättigungswerte der Eisenbindungskapazität und zum Teil auch erhöhte Serumeisenkonzentrationen auf. Diese Werte bewegten sich überwiegend im Bereich zwischen 50 und 75 %. Bei höheren prozentualen Sättigungen der Eisenbindungskapazität lagen meist besondere Begleitumstände (wie z. B. Alkoholabusus, Verwandten-ehen) vor. Zwei Drittel der HLA-halbidentischen Familienmitglieder zeigten Normalwerte.

Statistisch unterschieden sich die HLA-identischen Verwandten von den HLA-halbidentischen und den HLA-verschiedenen. Besonders hervorzuheben ist, daß auch die HLA-halbidentischen Männer - wenn auch nur in ihren Serumeisenwerten - statistisch signifikant von den HLA-Verschiedenen Männern abwichen.

Damit lassen sich die Verwandten von Hämochromatosepatienten mit Hilfe der HLA-Typisierung unterteilen in

1. HLA-identisch, die zu einem hohen Prozentsatz hochpathologische Serumeisenspiegel, eine pathologisch erniedrigte freie Eisenbindungskapazität und hohe Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität aufweisen,

2. HLA-halbidentische, von denen ein Teil leicht pathologische Werte zeigte, während bei einem geringeren Prozentsatz Werte wie bei den HLA-identischen Personen auftraten, insbesondere wenn bestimmte exogene Faktoren - vor allem Alkoholabusus - vorlagen.

(Welcher Teil von HLA-halbidentischen Verwandten zu einer Störung des Eisenstoffwechsels disponiert ist und wie weit diese mit einer pathologischen Eisenspeicherung einhergeht, ist ungeklärt.)

3. in HLA-verschiedene, die jedenfalls in dieser Studie nur Normalwerte aufwiesen.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den oben genannten Untersuchungen (5/10/29/42).

Genetik der idiopathischen Hämochromatose

Wie schon in der Einleitung angedeutet, belebten die Ergebnisse der HLA-Typisierung in den Familien mit mehreren Erkrankten (42) die Diskussion über den Vererbungsmodus der idiopathischen Hämochromatose aus neue (S. 7). Basierten frühere Studien über dieses Thema, wie noch die Veröffentlichung von Rowe 1977 (36), auf einer erhöhten Eisenspeicherung in den Leberparenchymzellen als "genetischem Marker" der Erkrankung bei Familienangehörigen, so bietet jetzt die zumindest für einen großen Teil der Fälle von familiärer idiopathischer Hämochromatose gesicherte, enge Assoziation der Erkrankung mit Antigenen des Histokompatibilitätskomplexes eine neue Möglichkeit für Untersuchungen des Erbganges der idiopathischen Hämochromatose.

Dies bedeutet einen entscheidenden Vorteil gegenüber dem früheren Vorgehen, das sich auf einen sehr variablen "Marker" des Gens bzw. Genkomplexes der idiopathischen Hämochromatose, nämlich die Parenchymsiderose, also auf die phänotypische Manifestation dieses hypothetischen Gens stütze, die nicht nur alters- und geschlechtsabhängig ist, sondern in ihrer Ausprägung auch von Umweltfaktoren abhängig ist, ja wahrscheinlich sogar durch Alkoholabusus bei Individuen ohne genetische Veranlagung für diese Erkrankung phänotypisiert werden kann.

Wie in der Einleitung (S. 6/7) geschildert, wurde bis in die 60er Jahre von einigen Forschern der erbliche Charakter der idiopathischen Hämochromatose bestritten. Durch vergleichende Familienstudien (wie z. B. die von Powell (33)) konnte das Krankheitsbild der familiär auftretenden idiopathischen Hämochromatose von einer alkoholbedingten Häm siderose abgegrenzt werden. Dies wurde durch die Tatsache erschwert, daß der Alkoholkonsum auf die Expressivität des für die idiopathische Hämochromatose verantwortlichen Gens bzw. Genkomplexes einen nicht unwesentlichen Einfluß ausüben kann.

In der oben erwähnten Studie von Powell (33) schien bei Hämochromatosepatienten der Schweregrad der Leberfibrose mit dem Gesamtkörpereisen, das mit Hilfe der Aderlaßtherapie ermittelt wurde, zu korrelieren. Dagegen fand Rowe (36) eine erhebliche Wirkung des Alkoholkonsums auf die Fibroseentwicklung in Lebergewebe mit bereits bestehender massiver Siderose. Anstatt einer Korrelation zwischen Speichereisen in der Leber mit der Fibrosierung des Lebergewebes besteht nach Rowe (36) eher eine Beziehung zwischen der Fibrose und der Alkoholaufnahme. In welchem Maße Alkoholabusus an der Entwicklung der Leberschädigung bei Patienten mit genetisch bedingter Leberparenchymsiderose beteiligt ist, ist also noch unklar.

Mit der Sicherung des genetischen Charakters der idiopathischen Hämochromatose, (der auch durch die wenigen bisher beobachteten Zwillingspaare - Becker (6) berichtet über drei konkordante männliche und ein diskordantes weibliches Zwillingspaar, Simon (44) von zwei konkordanten Paaren - wahrscheinlich gemacht wird) die sich bislang von der alkoholbedingten Häm siderose nur durch Familienuntersuchungen sicher unterscheiden ließ (21), begann der Streit über den Vererbungsmodus der idiopathischer Hämochromatose, der sich bisher aus methodischen Gründen nicht entscheiden ließ.

Die Verfechter eines autosomal dominanten Erbmodus begründen ihre These mit dem Vorkommen von Leberparenchymsiderosen in aufeinanderfolgenden Generationen, somit dem, wenn auch seltenen Auftreten von manifesten Erkrankungen in verschiedenen Generationen der gleichen Familie, wie dies auch in Familie 20 und 23 der vorliegenden Studie der Fall ist. Daß manifeste Erkrankungen meistens nur in einer Generation angetroffen werden, ließe sich nach diesem Vererbungsschema mit einer verminderten Penetranz des für die Hämochromatose verantwortlichen Gens erklären. Leichte Formen der idiopathischen Hämochromatose mit Leberparenchymsiderose sowie eventuell mit einzelnen klinischen Symptomen (entsprechend den "Minor" und "intermediären" Formen,

vgl. (29/44)) ließen sich nach dieser Hypothese auf eine verminderte Expressivität zurückführen. So ist es verständlich, daß lange Zeit das Schema eines autosomal dominanten Erbganges mit verminderter Penetranz und Expressivität gegenüber anderen Vererbungsmodi bevorzugt wurde.

Demgegenüber begründeten die Vertreter des rezessiven Modells ihre Theorie mit folgenden Argumenten: Saddi und Feingold konnten mit Hilfe der Bestimmung der ungesättigten Eisenbindungskapazität drei verschiedene Gruppen von Familienangehörigen unterscheiden, die den drei verschiedenen Genotypen eines rezessiven Modells entsprachen (37).

Ähnlich teilten Williams et. al. (49) und später Simon et al. (44) in ihren Studien die Familienmitglieder von Hämochromatosepatienten in Personen mit voll ausgebildeter Hämochromatose (entspricht den "Major"- Formen von Simon) und Personen mit einer Teil- bzw. einer leichteren Manifestation der Erkrankung (entspricht den "Minor"-Formen nach Simon) neben Personen mit Normalwerten ein.

Alle Untersucher fanden manifeste Erkrankungen wesentlich häufiger unter den Geschwistern des Propositus als in anderen Generationen. Auch in der vorliegenden Studie wurde nur in drei Familien ein Vorkommen der Erkrankung in aufeinanderfolgenden Generationen gefunden, während in den anderen 31 Familien die manifeste Erkrankung nur in einer Generation auftrat. (Wobei berücksichtigt werden muß, daß eventuell in der Elterngeneration die Erkrankung verkannt wurde bzw. in der Kindergeneration eine Erkrankung erst später manifest werden könnte.)

Saddi und Feingold (37) fanden die Erkrankung bei 25 % der Individuen der Generation des Propositus. Auch die hohe Anzahl von Verwandtenehen in Familien mit Hämochromatoseerkrankungen, wobei bei den blutsverwandten Eltern keine Zeichen einer manifesten Erkrankung auftreten, sind ein Argument für einen rezessiven Erbmodus. (14/49/44).

In der vorliegenden Studie waren von 105 Personen der Generation des Propositus 46 erkrankt. 37 hiervon haben eine gesicherte Hämochromatose, bei 9 wurde die Erkrankung aufgrund der hochpathologischen Sättigung der Eisenbindungskapazität und der hohen Serumeisenwerte angenommen. Dies bedeutet, daß zwischen 25 und 50 % der Individuen dieser Generation von der Erkrankung betroffen wurden. (37 gesicherte Fälle entsprechen 35 %, 46 angenommene Erkrankungen entsprechen 44 %); ein Befund, der sich mit den Beobachtungen anderer Untersuchter deckt (22).

Dagegen sind nur sieben Personen in der Eltern- oder der Kindergeneration als erkrankt anzusehen (5 I 1; 5 II 3; 10 III 1; 20 II 1 und 20 II 2; 23 II 1 und 23 II 2). Damit waren Personen der Generation des Propositus etwa sieben Mal häufiger erkrankt als die der vorangehenden und nachfolgenden Generationen. Nach Grace und Powell (22) waren Geschwister der Patienten fünf Mal häufiger erkrankt als Kinder. In der vorliegenden Studie war dies nur doppelt so häufig der Fall.

Der Versuch von M. Simon (44), durch statistischen Vergleich der beobachteten Erkrankungshäufigkeiten bei Geschwistern mit der zu erwartenden Häufigkeit nach einem rezessiven bzw. nach einem dominanten Modell Aufschluß über den Erbgang zu erhalten, erbrachte keine Entscheidung für das eine oder andere Modell.

Auch der Versuch eine dominante Form der idiopathischen Hämochromatose von einer rezessiv vererbbaaren abzugrenzen, führte bisher zu keinem allgemein anerkannten Ergebnis: (35) Ross (35) glaubte eine früher auftretende, schwerer verlaufende rezessive Form von einer milder verlaufenden, erst in fortgeschrittenerem Alter vorkommenden dominanten Art der idiopathischen Hämochromatose unterscheiden zu können.

In seinem 1977 erschienenen Artikel konnte Simon et al (42) beweisen, daß bei Geschwister ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankung an idiopathischer Hämochromatose und dem Besitz der beiden gleichen HLA-Haplotypen besteht (p kleiner 0,0001). 16 von 22 Erkrankten waren HLA-identisch, während nur 2 von 22 nicht Erkrankten ebenfalls die gleichen Haplotypen wie der Propositus aufwiesen. Dem entspricht das Ergebnis der vorliegenden Studie, in der bei neun von zehn HLA-identischen Geschwistern deutlich pathologischen Serum-eisenkonzentrationen, ungesättigte Eisenbindungskapazitäten und prozentuale Sättigungen der Eisenbindungskapazität bestimmt wurden, während eine HLA-identische, junge Frau, die gerade ihr zweites Kind geboren hatte, Normalwerte zeigte. Demgegenüber überschritten bei keinem der vom Propositus HLA-verschiedenen Verwandten die untersuchten Parameter die obere Normgrenze. Vergleicht man die Häufigkeiten von Verwandten mit pathologischen Werten bzw. mit Normalwerten in diesen beiden Gruppen mit dem χ^2 Test, erhält man $\chi^2 = 18,2$ (p kleiner 0,0005). Der Unterschied zwischen den HLA-identischen und den HLA-verschiedenen Familienmitgliedern ist also signifikant. Genauso erhält man im χ^2 -Test ein signifikantes Ergebnis, wenn man die Häufigkeitsverteilung von pathologischen und normalen Werten bei den HLA-identischen Verwandten mit denen der HLA-halbidentischen Familienangehörigen mit hochpathologischen Werten oder zusätzlich auch die 17 Personen mit leichten Veränderungen im Eisenstoffwechsel als erkrankt betrachtet (vgl. Zahlen S. 135).

Wie oben ausführlich berichtet, führten Studien von Cartwright und Lipinski zu ähnlichen Resultaten (29/5).

Diese Ergebnisse erlauben die Annahme, daß für eine Erkrankung an idiopathischer Hämochromatose mindestens zwei Gene oder Genkomplexe verantwortlich sind (42).

Damit ist noch nicht ausgesagt, ob diese beiden Gene identisch sind und auf homologen Chromosomen die gleiche Lokalisation haben, also Allele darstellen. (42/41/49).

So vermutete Bomford (8), daß ein HLA-A3 assoziiertes Gen keine Veränderungen verursachte, wenn es allein auftritt, während ein zweites, nicht mit HLA-A3 sondern mit anderen A-Lokus - Antigenen assoziiertes Gen breits alleine zu einer Serumeisenerhöhung und einer leichten Parenchymsiderose führen kann, beide Gene zusammen jedoch die manifeste Hämochromatose hervorrufen. Das nicht HLA-A3-kombinierte Gen sollte für eine erhöhte intestinale Eisenaufnahme und das HLA-A3-assozierte Gen für eine Störung der Eisenkinetik und damit für die Eisenspeicherung verantwortlich sein. Diesem oligogenen Vererbungsmodell würde z. B. Familie 18 dieser Studie entsprechen, in der ein halbidentischen Bruder, der mit dem Patienten den Haplotypen HLA- A2, B5 gemeinsam hat, sowohl einen erhöhten Serumeisenspiegel als auch einen verdächtigen Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität aufwies, während ein weiterer HLA-halbidentischer Bruder, der in dem Haplotypen HLA-A3, B12 mit dem Patienten übereinstimmte, keine Veränderung bei diesen Parametern zeigte. (Vgl. S. 92)

Andererseits finden sich aber auch Familien, in denen halbidentische Geschwister mit jeweils nur dem einen oder dem anderen Haplotypen des Propositus eine deutliche Störung im Eisenstoffwechsel aufweisen (z.B. in Familie 16 vgl S. 90 - 91 in der sowohl der Bruder mit dem Haplotypen HLA-A11, B14 als auch die Schwester mit dem Haplotypen HLA-A9, B12 pathologische Werte zeigten).

Ein oligogenes Vererbungsmodell wäre auch dazu geeignet, mit Hilfe von Cis- und Transpositionen der verschiedenen Gene pseudorezessive ebenso wie pseudodominante Erbgänge in verschiedenen Familien zu erklären.

Es wäre sogar vorstellbar, daß die beobachteten schweren juvenilen Erkrankungen auf einem Potenzierungseffekt der Genwirkung durch doppeltes Vorhandensein einer solchen oligogenen Erbanlage beruhen könnten.

Allerdings ist dies mit dem Fehler manifester Erkrankungen bei den Eltern solcher Fälle schwerlich vereinbar.

Das von Bomford (8) vorgeschlagene oligogene Modelle ist grundsätzlich nicht auszuschließen, da es schwer vorstellbar ist, daß es in unmittelbarer Nähe des HLA-A-Lokus zwei oder mehrere verschiedene Genorte gibt, die den Eisenstoffwechsel in unterschiedlicher Weise beeinflussen (jedenfalls nach Simon (42/43)). Vor allem aber spricht gegen dieses Modell, daß beim isolierten Auftreten der beiden verschiedenen Haplotypen eines Propositus bei verschiedenen Verwandten doch die gleiche Störung des Eisenstoffwechsels vorliegen kann. (z.B. wurde bei beiden Kinder des Propositus der Familie 20, obwohl sie verschiedene Haplotypen vom Vater erbten, eine idiopathische Hämochromatose diagnostiziert.) (Vgl. S. 13/66/27 u. 93)

Daher ist am ehesten anzunehmen, daß die beiden Gene oder Genkomplexe, die, wie oben festgestellt, zur Verursachung einer idiopathischen Hämochromatose notwendig erscheinen, identisch sind und beide am gleichen Genort am Chromosom 6 in unmittelbarer Nähe des HLA-A Lokus lokalisiert sind. (41).

Obwohl der molekulare Defekt, den eine solche Erbanlage bedingt, nicht bekannt ist, wäre doch die in der Einleitung erwähnte Theorie der vermehrten Bindung eines veränderten Carrierproteins in Mukosa- und Parenchymzellen (S. 5) (32) mit einem rezessiven Vererbungsmodell leicht in Einklang zu bringen. Ähnlich wie z. B. bei der Sichelzellanämie bei Heterozygoten Sichelzellen in verminderter Anzahl auftreten, so wäre bei den für die Anlage einer idiopathischen Hämochromatose Heterozygoten entsprechend der quantitativ geringeren Produktion von pathologischem Protein eine leichtere Eisenstoffwechselstörung mit einer geringeren Parenchymsiderose der Leber als bei Homozygoten zu finden, die zudem in erheblichem Maße von bestimmten exogenen und endogenen Faktoren beeinflusst wird.

Diese Heterozygoten würden den sogenannten "Minorformen" der idiopathischen Hämochromatose entsprechen, die Simon et. al. (44) in einer umfangreichen Studie vorfand und die auch in anderen Studien beschrieben wurden (33/49).

Wie oben ausführlich beschrieben, waren in dieser Studie bei einem Drittel der HLA-halbidentischen Verwandten (also den vermuteten Heterozygoten) leichtpathologische (bei 17 Personen) oder hochpathologische (bei 6 Personen) Werte der Sättigung der Eisenbindungskapazität und zum Teil auch des Serumeisenspiegels bestimmt worden. Die Serumeisenkonzentrationen der HLA-halbidentischen Männer unterschieden sich im U-Test für unpaarige Stichproben bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,01 signifikant von denen der HLA-verschiedenen.

Daß die Serumeisenkonzentrationen der HLA-halbidentischen Frauen und die der HLA-verschiedenen Frauen nicht differierten, ist mit geschlechtsspezifischen Faktoren leicht erklärbar. Dieses Ergebnis spricht ebenso wie die Beobachtungen von Cartwright (10) und von Simon (5) dafür, daß auch bei für die Anlage einer idiopathischen Hämochromatose Heterozygoten die Wirkung eines einzigen rezessiven Genes zu erkennen ist, wenn auch, durch Alters-, Geschlechts- und Umweltfaktoren bedingt, in einem sehr variablen Ausmaß. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind also am ehesten mit einem autosomal rezessiven Vererbungsmodus vereinbar und sind auch geeignet diese Theorie zu stützen.

Diskussion der Stammbäume der untersuchten Familien

Da in den Familien 1, 3, 4, 7 - 9, 11, 14, 15, 17 - 19, 21, 22, 24, 26 - 32 nur ein Erkrankter auftrat und bei den Verwandten keine Besonderheiten zu erkennen waren, sollen sie hier nicht näher besprochen werden, da diese Familienstammbäume mit jedem Vererbungsmodus in Einklang zu bringen sind.

Familie 2: Da eine Schwester des Patienten ebenfalls an einem Leberleiden und an Diabetes mellitus erkrankt war, woran sie auch verstarb, ist anzunehmen, daß mindestens zwei von den neun Geschwistern, also etwa ein Viertel, manifest erkrankt waren. Der 40-jährige Sohn des Patienten hatte wiederholt eine leicht pathologische Sättigung der Eisenbindungskapazität bei Serumeisenswerten im oberen Normalbereich, so daß man hier von einem Heterozygoteneffekt sprechen kann, zumal keine Umweltfaktoren vorliegen, die diesen Befund erklären könnten. Eine spätere manifeste Erkrankung im Sinne einer dominanten Vererbung kann nicht ausgeschlossen werden, zumal auch der Vater des Propositus an einem Leberleiden erkrankt war. Allerdings wäre bei einem dominanten Erbgang zu erwarten gewesen, daß mehr als zwei von den neun Geschwistern der Generation des Propositus erkrankt wären.

Familie 5: der Vater (5II) des Propositus (5 II 4) leidet seit Jahren an einer Leberzirrhose und an Diabetes mellitus und hatte in unserer Untersuchung deutlich pathologische Serumeisenspiegel und Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität. Zwei seiner Söhne sind manifest erkrankt. Bei einem 12-jährigen Enkel (5 II 3), Sohn einer Schwester des Propositus (5 II 2), wurde wiederholt ein Serumeisenspiegel von über 200 mcg/100 ml und hochpathologische Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität bestimmt.

Die Schwester (5 II 2) (also die Mutter dieses Enkels) hatte selbst ebenfalls hochpathologische Werte der untersuchten Parameter.

Auf den ersten Blick ist dieser Stammbaum, d. h. das Auftreten der Erkrankung in drei aufeinanderfolgenden Generationen und die Erkrankung von drei von fünf Geschwistern in der Generation des Propositus mit einem autosomal dominanten Erbgang vereinbar. Es fällt dabei auf, daß alle von der Erkrankung Betroffenen den Haplotyp HLA-A2, BW6 und nur diesen gemeinsam haben. Zwei kleine Kinder des Patienten (5 II 1) und seine 28-jährige Schwester (5 II 5) (die gerade ihr zweites Kind geboren hatte) wiesen ebenfalls den Haplotyp HLA-A2, BW6 auf, zeigten aber bei der Bestimmung der Parameter des Eisenstoffwechsels nur Normalwerte. Allerdings sind in dieser Familie in der Vergangenheit drei Verwandtenehen bekannt, so daß es vorstellbar wäre, daß bei den Eltern der Patienten eine Verbindung von homozygoten und heterozygoten Anlageträgern vorliegt. (Daß die Mutter nicht erkrankt ist und keine pathologischen Werte aufweist, könnte durch geschlechtsspezifische Faktoren, wie z. B. die fünf Schwangerschaften, erklärbar sein). Auf diese Weise wäre die Erkrankung der beiden Söhne und auch der Tochter 5 II 2 als Effekt jeweils zweier rezessiver Gene anzusehen. (Die Normalwerte der 28-jährigen Schwester 5 II 5, die HLA-identisch mit dem Propositus ist, könnten durch die beiden Schwangerschaften und das Alter erklärt werden.)

Die HLA-Identität der betroffenen Schwester 5 II 2 mit dem Patienten 5 II 1 kann als Hinweis für das Zusammentreffen von zwei HLA-assoziierten rezessiven Genen gedeutet werden. Warum jedoch der Sohn dieser Schwester (5 II 3) trotz seines geringen Alters von 12 Jahren bereits hochpathologische Serum-eisenwerte und Sättigungsgrade der Eisenbindungskapazität aufwies, ist mit dem rezessiven Modell nicht erklärbar, ebenso wie es auch bei einem dominanten Erbmodus eine Besonderheit darstellen würde.

Somit ist der Erbgang in Familie 5 auf jeden Fall mit einem dominanten Modus konsistent, aber das Vorkommen von Verwandtenehen und die HLA-Identität von 5 II 2 mit dem Patienten 5 II 1 weisen auf einen rezessiven Erbgang hin.

Familie 6: Obwohl von den vier Geschweistern sich nur zwei an dieser Studie beteiligten, muß in dieser Familie die HLA-Identität der Schwester des Patienten, die bei einem Serumeisenspiegel von 188 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ keine freie Eisenbindungskapazität hatte, als Hinweis für einen rezessiven Erbgang gewertet werden. (Vgl. S. 83)

Familie 10: Bei einem 66-jährigen Halbbruder des Patienten wurde eine erhöhte Serumeisenkonzentration und eine erhöhte Sättigung der Eisenbindungskapazität bestimmt, der Serumferritinspiegel war normal. Dieser Bruder war zwar mit dem Patienten HLA-identisch, tatsächlich kann er aber mit diesem nur einen HLA-Haplotypen gemeinsam haben. (Vgl. S. 86)

Beim Sohn des Patienten, bei dem 1973 bei einer Leberbiopsie histologisch noch keine Zeichen einer Parenchymsiderose nachgewiesen werden konnten, war bei dieser Untersuchung der Serumeisenspiegel auf 265 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ angestiegen und die Eisenbindungskapazität zu 78 % gesättigt.

Allerdings liegt bei ihm ein erheblicher Alkoholabusus vor. Ob hier eine alkoholbedingte Verstärkung der Wirkung eines autosomal dominanten oder eines rezessiven Genes vorliegt, kann hier nicht entschieden werden. Beim Halbbruder des Patienten dürfte nur eine leichte Störung im Eisenstoffwechsel vorhanden sein, was eher für den Effekt eines rezessiven Genes bei einem Heterozygoten spricht, zumal eine spätere Vollmanifestation der Erkrankung in Anbetracht des Alters nicht mehr wahrscheinlich ist.

Familie 12: Bei der Schwester, die in der DDR lebt und damit für diese Studie unerreichbar war, ist eine leichte Siderose der Leber bekannt. Ein HLA-verschiedener Bruder ließ keinerlei Abweichungen im Eisenstoffwechsel erkennen.

Familie 13: Beim 66-jährigen Vater des Patienten wurde eine leichte Parenchymsiderose der Leber ohne sonstige Veränderungen gesichert. Beim HLA-halbidentischen Bruder des Patienten liegt ein ausgeprägter Alkoholabusus vor, so daß die hier vorgefundenen pathologischen Werte nicht überraschten. Dies ließe sich zwar mit Hilfe des Schemas eines dominanten Erbganges mit teilweise verminderter Expressivität erklären, wahrscheinlicher ist aber im Rahmen eines rezessiven Erbmodus ein Heterozygoteneffekt beim Vater und beim Bruder des Patienten, der beim Bruder durch den erheblichen Alkoholkonsum verstärkt wird. (s. 13/16, 87)

Familie 16: Die hochpathologischen Werte bei den beiden HLA-identischen Schwester (16 I1 und 16 I5) sowie die leicht erhöhten Serumeisenkonzentrationen beim HLA-halbidentischen Bruder (16 I3) und dem Sohn (16 II 1) und die leicht pathologischen Werte der Sättigung der Eisenbindungskapazität bei diesem Bruder und einer HLA-halbidentischen Schwester (16 I 4) sprechen für den oben beschriebenen autosomal rezessiven Bergang. Dabei kommt in der Höhe der Sättigung der Eisenbindungskapazität innerhalb der Geschwisterreihe auch die Wirkung eines rezessiven Gens als Heterozygoteneffekt gegenüber den Homozygoten deutlich zum Ausdruck. (S. 90/58)

Familie 2o: Bei der HLA-identischen Schwester wurden eindeutig pathologische Serumeisenkonzentrationen und Sättigungswerte der Eisenbindungskapazität bestimmt. Dagegen waren diese Werte bei dem HLA-halbidentischen Bruder des Patienten nur mäßig erhöht. Dieser Befund ist wiederum am besten mit einem rezessiven Modell mit zwei HLA-assoziierten Genen zu vereinbaren.

Die manifeste Erkrankung der beiden Kinder des Patienten spricht jedoch zunächst gegen einen solchen Erbmodus. Bei beiden Kindern liegt ein Alkoholabusus vor, der die Manifestation einer idio-pathischen Hämochromatose vermutlich beschleunigt hat. Ob dieser Fen dominant oder rezessiv ist, läßt sich nicht entscheiden. Da aber in der Generation des Propositus eine enge Kopplung der Erkrankung mit dem Besitz zweier mit denen des Propositus identischen Haplotypen zu bestehen scheint und die beiden Kinder verschiedene Haplotypen des Vaters geerbt haben, ist es vorstellbar, daß ein rezessives mit dem Haplotypen HLA-A2, B12 assoziiertes Gen beim Bruder des Patienten nur eine leichte in-konstante Erhöhung des Serumeisenspiegels und der Sättigung der Eisenbindungskapazität verursachte, während es bei der Tochter (2o II 2) unter dem Einfluß von Alkohol schon frühzeitig zur manifesten Erkrankung führte und das mit dem Haplotypen HLA-A1, B8 kombinierte zweite rezessive Gen des Vaters beim Sohn (2o II 1) - durch Alkoholkonsum begünstigt - die Erkrankung bedingte. Neben dieser wahrscheinlichsten Erklärung wäre es auch vorstellbar, daß die Mutter der beiden Kinder für die Erkrankung heterozygot ist und der Haplotyp HLA-A3, B7, den der Sohn und die Tochter von ihr erbten, ebenfalls mit einem rezessiven Gen gekoppelt ist. Leider war die Mutter für eine Untersuchung nicht zu gewinnen. (Vgl. S. 93)

Familie 23: Bei der HLA-verschiedenen Schwester des Propositus (23 I 3) wurden nur Normalwerte ermittelt. Die HLA-halbidentische Schwester (23 I 1) zeigte dagegen stark schwankende z. T. hochgradig pathologische Werte. Der Sohn (23 II 1) des Patienten ist manifest erkrankt. Dieser Sohn und die HLA-halbidentische Schwester (23 I 1) sind, da sie verschiedene Haplotypen mit dem Propositus gemeinsam haben HLA-verschieden. Der jüngere Sohn des Patienten (23 II 2), der mit dem erkrankten Sohn (23 II 1) HLA-identisch ist, wurden in dieser Untersuchung sowohl hochgradig pathologische als auch normale Werte bestimmt. Dies würde nach Edwards (17) auf ein frühes Stadium der Erkrankung hinweisen. Der Stammbaum in Familie 23 ist konsistent mit dem Erbgang eines nicht HLA-assoziierten autosomal dominanten Gens. Die Erkrankung des älteren Sohnes (sowie die mögliche Erkrankung des zweiten mit diesem HLA-identischen Sohnes) läßt sich aber auch durch eine Heterozygoten (Mutter) - Homozygoten (Vater) Ehe bei den Eltern erklären. Als Hinweis auf einen rezessiven Erbgang kann man die HLA-Identität der beiden Söhne ansehen, die beide, wenn auch der jüngere in geringem Maße, von der Krankheit befallen sind. Ferner kann auch die Nichterkrankung der HLA-verschiedenen Schwester (23 I 3) in diesem Sinne gewertet werden. Die ähnlich wie beim jüngeren Sohn veränderten Werte der HLA-halbidentischen Schwester (23 I 1) könnten auch als Manifestation eines einzigen rezessiven Gens bei einer heterozygoten Anlageträgerin gedeutet werden. Unterstellt man also eine Homozygoten - Heterozygoten - Heirat bei den Eltern, kann man den Erbmodus in dieser Familie auch mit einem autosomal rezessiven Erbgang in Übereinstimmung bringen.

(S. 94/62)

Familie 25: Diese Familie ist die einzige, in der eine Assoziation einer Erkrankung an idiopathischer Hämochromatose mit bestimmten HLA-Haplotypen ausgeschlossen wurde. Zwei HLA-verschiedene Schwestern sind beide manifest an idiopathischer Hämochromatose erkrankt. Sie erkrankten bereits im Alter von 24 (25 II 2) und von 29 (25 II 1) Jahren. Weder bei den Eltern noch beim jüngeren Bruder wurde bei wiederholten Untersuchungen in den vergangenen Jahren im Eisenstoffwechsel Abweichungen von der Norm beobachtet. Auch in der übrigen Familie ist keine Erkrankung bekannt. Es liegen keinerlei ungewöhnliche Umweltbedingungen vor. Das Fehlen von Krankheitszeichen bei den Eltern und in der übrigen Familie deutet auf einen rezessiven Erbgang hin. Das ungewöhnliche Manifestationsalter insbesondere bei Frauen und die HLA-Unabhängigkeit der Vererbung der Anlage deutet auf eine besondere Form der idiopathischen Hämochromatose hin. Einen ähnlichen Fall schildert Ross (35), bei dem ebenfalls zwei Schwestern im Alter von 16 und 23 Jahren erkrankten und ebenfalls bei den Eltern kein Zeichen einer Eisenstoffwechselstörung zu finden war. Ach Williams et. al. (49) beschreibt eine ungewöhnliche, schwer verlaufende, juvenile Form der idiopathischen Hämochromatose. Diese ungewöhnlichen Verlaufsformen wurden von einigen Autoren als seltene Fälle von Homozygotie für ein autosomal dominantes Gen zu deuten versucht. Auch Williams (49) berichtet, daß niemals bei den Eltern von solchen Patienten mit juveniler Form Zeichen einer Erkrankung an einer idiopathischen Hämochromatose beobachtet wurden. Dabei können gerade bei dieser juvenilen Form im Gegensatz zu den Fällen mit einer sich erst im höherem Alter manifestierenden Form in der Regel die Eltern untersucht werden. Dies ist ein gewichtiges Argument gegen einen dominanten Erbgang oder gar gegen eine Homozygotie für eine dominante Gen bei der juvenilen idiopathischen Hämochromatose. (S. 96)

Familie 33: Alle drei Geschwister des Patienten, die die gleichen HLA-Haplotypen wie dieser selbst besaßen, hatten deutlich pathologische Werte für die Serumeisenkonzentration und die Sättigung der Eisenbindungskapazität. Bei einem HLA-identischen Bruder (33 I 4), bei dem wiederholt der Serumeisenspiegel auf über 200 mcg/100 ml angestiegen war und die Eisenbindungskapazität zu 100 % gesättigt war, wurde ein Serumferritinspiegel von 1537 ng/ml - dem fast vierfachen der Norm - gefunden. Er leidet an einer voll ausgebildeten idiopathischen Hämochromatose mit Leberzirrhose und Ösophagusvarizen.

Die HLA-identische Schwester (33 I 5) hatte etwas weniger stark erhöhte Serumeisenwerte mit jeweils hoher Sättigung der Eisenbindungskapazität. Bei ihr war das Serumferritin annähernd verdoppelt, so daß auch bei ihr eine massive Leberparenchymsiderose vermutet werden muß. Bei einem weiteren HLA-identischen Bruder (33 I 3) variierten die Serumeisenwerte stark zwischen Normalwerten und hochpathologischen Werten bei einer konstant pathologisch erhöhten Sättigung der Eisenbindungskapazität. Bei ihm lag der Serumferritinspiegel knapp unter der oberen Normgrenze. Eine HLA-halbidentische Schwester und eine HLA-verschiedene Schwester, die beide älter als ihre Geschwister waren, wiesen keine Abweichungen vom Normalen bei den untersuchten Parametern auf.

Daß innerhalb einer Generation vier Geschwister von einer Erkrankung befallen werden, die in vorangehenden Generationen genauso wenig wie in der übrigen Verwandtschaft jemals auftrat, und die Tatsache, daß alle vier, im Unterschied zu den beiden nicht erkrankten Geschwistern, die gleichen beiden Haplotypen besaßen, muß als ein Hinweis für einen autosomal rezessiven Erbmodus zweier HLA-assoziierten Anlagen für die idiopathische Hämochromatose gewertet werden. (S. 100 - 68)

Familie 34: Ähnlich wie in Familie 33 zeigten alle drei Geschwister, die vom Vater und von der Mutter den Haplotypen HLA-A3, B8 erbten, also homozygot für HLA-A3 und B8 sind, massive Veränderungen in den biochemischen Parametern des Eisenstoffwechsels (34 II 4 und 34 II 5) bzw sind manifest an idiopathischer Hämochromatose erkrankt (Patient 34 II 3). Die Schwester des Patienten (34 II 4) hatte erhöhte Serum-eisenspiegel mit jeweils einer 100 %igen Sättigung der Eisenbindungskapazität und eine Serumferritinkonzentration von 660 ng/ml. Beim HLA-identische Bruder (34 II 5) schwankte der Serumeisenspiegel stark und war zum Teil hochgradig pathologisch, während die Sättigung der Eisenbindungskapazität konstant erhöht blieb.

Damit dürfte bei der Schwester schon ein fortgeschrittenes Stadium der Eisenspeicherung als beim Bruder (34 II 5) vorliegen. Die Werte der HLA-halbidentischen Schwester (34 II 1) lagen abgesehen von der an die obere Normgrenze heranreichenden Sättigung der Eisenbindungskapazität im Normalbereich. Dagegen traten bei der ebenfalls halbidentischen Schwester (34 II 2) bei einer Bestimmung hochgradig pathologische Werte auf, die jedoch bei einer Kontrolle wieder normal waren. Beim jüngeren Bruder (34 II 6) liegt eine Rekombination zwischen dem HLA-A und dem HLA-B-Lokus vor, wobei er den HLA-A-Lokus mit A3 mit der vermutlich daran gekoppelten Anlage für die Erkrankung nicht erhielt. Seine Werte waren unauffällig.

Auch die Serumeisenkonzentrationen und die Werte der freien Eisenbindungskapazität der Eltern lagen im Normalbereich. Dies deutet genauso wie die Assoziation von pathologischen Werten der untersuchten Parameter mit einer Homozygotie für den Haplotyp HLA-A3, B8 auf einen autosomal rezessiven Erbgang hin, wennman die pathologischen Werte der Schwester 34 II 2 noch als Wirkung eines einzigen rezessiven Gens wertet. Ähnlich wie bei der gesicherten Rekombination beim Bruder 34 II 6 könnte bei dieser Schwester 34 II 2 - obwohl dies unwahrscheinlich ist - eine Rekombination zwischen dem HLA-ALokus und der vermuteten Anlage für die idiopathische Hämochromatose stattgefunden haben, so daß die Haplotyp HLA-A3, b8 als "Marker" abgekoppelt wurde und somit diese Schwester nur scheinbar "heterozygot", tatsächlich jedoch "homozygot" für die Anlage einer idiopathischen Hämochromatose wäre. (Vgl. S. 102 - 70)

Während bei 21 der untersuchten Familien aufgrund der geringen Anzahl von Verwandten oder aufgrund der Untersuchungsergebnisse keine Aussage möglich war, ob diese Ergebnisse für einen Erbmodus nach dem einen oder anderen Modell sprechen, sind die Resultate in den Familien 6, 10, 13, 16, 23, 25, 33, und 34 mit einem autosomal rezessiven Erbgang in Einklang zu bringen. Die Stammbäume in den Familien 10, 13, 20, und 23 sind zudem auch mit einem autosomal dominanten Erbgang konsistent. Dagegen ist der Erbmodus in Familie 5 nur schwerlich mit einem rezessiven Erbgang zu vereinbaren, daß hier eine autosomal dominante Vererbung der Anlage als wahrscheinlicher anzusehen ist. In allen Familien mit mehreren Mitgliedern mit pathologischen Werten außer in Familie 25 wurde eine HLA-Assoziation der Erkrankung beobachtet.

Hervorzuheben ist, daß gerade in den großen Familien 16, 33 und 34 mit fünf und zweimal sechs Geschwistern ein autosomal rezessiver Erbgang von HLA - gekoppelten Anlagen für eine idiopathische Hämochromatose besonders eindrucksvoll demonstriert werden konnte.

Personen mit - bei Mehrfachbestimmung - konstant pathologisch erhöhtem Serumeisenspiegel und einem Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität von 75 % und mehr waren überwiegend mit dem Propositus in beiden HLA-Haplotypen identisch. Mit dem Propositus HLA-halbidentische Verwandte, die solche Werte aufwiesen, zeigten meist Besonderheiten wie z. B. einen Alkoholabusus (1o II 1, 2o II 1 und 2o II 2) oder könnten aus Ehen von Homozygoten mit Heterozygoten hervorgehen, wie 5 II 1 und 5 II 2 sowie 23 II 1 und 23 II 2. (Vgl. (2)). Ob in Familie 5 - so unwahrscheinlich dies ist- bei den Eltern des 12-jährigen Sohnes von 5 II 2 (5 II 3) eine Verbindung einer Homozygoten (Mutter) mit einem Heterozygoten (Vater) vorliegt und die frühe Entwicklung der Eisenstoffwechselstörung durch besondere Umweltfaktoren gefördert wurde, kann nur vermutet werden. Jedoch läßt sich der Erbmodus in dieser Familie nur durch diese Zusatzannahmen mit einem rezessiven Modell in Einklang bringen.

Schließlich können auch Rekombinationen, wie sie z. B. bei 34 II 6 zwischen dem HLA-A- und dem HLA-B-Lokus beobachtet wurden, zur Erklärung von Erkrankungen bei HLA-halbidentischen, also den vermutlich Heterozygoten, herangezogen werden. (42). Dies wurde t. B. bei der Schwester 34 II 2 des Patienten 34 II 3 in Erwägung gezogen.

Wie von mehreren Untersuchern festgestellt wurde (5, 10, 29) und auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie wahrscheinlich wird, kommt es bei einem Teil - etwa einem Drittel- (10) der HLA-halbidentischen, also den vermuteten Heterozygoten, zu leichten Abweichungen der biochemischen Parameter des Eisenstoffwechsels, aber auch zu einer Parenchymsiderose der Leber und sogar zu manifesten Erkrankungen.

Durch Heiraten von Homozygoten mit Heterozygoten, Rekombinationen und die Beeinflussung der Ausprägung der Erkrankung durch Alters-, Geschlechts- und Umweltfaktoren lassen sich Abweichungen, die einer autosomal rezessiven Vererbung widersprechen, wenigstens zum Teil mit dieser in Einklang bringen.

Die Existenz von verschiedenen Formen der idiopathischen Hämochromatose wird z. B. durch das Vorkommen von Familien, in denen die Erkrankung eindeutig unabhängig von Antigenen des Histokompatibilitätskomplexes vererbt wird (42) - wie in Familie 25 dieser Studie - wahrscheinlich gemacht. Vielleicht ist es nur Zufall, daß eine solche HLA-Unabhängigkeit der Vererbung der Anlage für eine Hämochromatose gerade bei den beiden erkrankten Schwestern in Familie 25 auffiel, bei denen bereits der Krankheitsverlauf (vgl. S. 42) auf eine besondere Form der idiopathischen Hämochromatose hinweist. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß sich tatsächlich eine "juvenile" Form mit einem autosomal rezessiven Erbgang, der in dieser Studie keine Assoziation der Anlage mit Histokompatibilitätsantigenen aufwies, von anderen Formen der idiopathischen Hämochromatose abgrenzen läßt, wie dies auch Ross (35)(vgl. S. 143) in seiner Studie erörterte. Daneben könnten auch autosomal dominant vererbte Formen vorkommen, wie dies vor allem in Familie 5 dieser Studie, vielleicht auch in Familie 20 und 23 der Fall sein könnte.

Bei einem großen Teil der Fälle von idiopathischer Hämochromatose dürfte jedoch, wie dies in dieser Studie ebenso wie in anderen größeren Familienuntersuchungen wahrscheinlich gemacht werden konnte, die Vererbung der genetischen Anlage der idiopathischen Hämochromatose einem autosomal rezessiven oder pseudorezessiven Erbgang folgen (2/7/12/17/18/23), wobei diese genetische Anlage - vermutlich aufgrund einer benachbarten Lokalisation der beiden genetischen Anlagen auf dem Chromosom 6 - eng mit dem HLA-A-Lokus assoziiert ist.

Frühdiagnose der idiopathischen Hämochromatose bei Verwandten von Hämochromatosepatienten

Obwohl es bisher nicht gelungen ist, durch experimentelle Eisenbelastung eine Leberschädigung, die der bei einer idiopathischen Hämochromatose entspricht, zu erzeugen, gilt die ursächliche Beteiligung des Eisens bei der Entstehung des Krankheitsbildes der idiopathischen Hämochromatose nicht zuletzt wegen des Therapieerfolges durch Entfernung des Eisens aus dem Körper als erwiesen. (S. 167)

Daher wird auch allgemein die pathologische Eisenspeicherung in den Leberparenchymzellen als verlässlicher Parameter für eine Erkrankung an idiopathischer Hämochromatose anerkannt (22). Allerdings weichen die beiden Methoden zur Bestimmung des Leberzeleisengehaltes, nämlich die objektive biochemische Bestimmung der Eisenkonzentration im trockenen Lebergewebe von der subjektiven graduellen Einteilung, die mikroskopisch nach einer Eisenfärbung des Gewebsschnittes vorgenommen wird, voneinander ab. (17)

Gemessen an der subjektiven Gradeinteilung von 1 - 4 steigt der chemisch bestimmte Eisengehalt besonders stark zwischen Grad 2 und 3, um dann annähernd konstant zu bleiben.

Diese beiden Methoden sind die sichersten zum Nachweis eines frühen Stadiums der idiopathischen Hämochromatose lange bevor andere histologische Veränderungen wie Fibrose und Zirrhose eine schwere Leberschädigung anzeigen.

Da diese Methoden aber eine invasive Diagnostik voraussetzen, sind sie weder als Screeningverfahren noch zur Langzeitüberwachung von Verwandten von Hämochromatosepatienten geeignet. Es soll daher im folgenden die Validität von nicht invasiven diagnostischen Verfahren zur Erkennung von möglichst frühen Stadien der idiopathischen Hämochromatose, d. h. die Korrelation dieser Parameter mit der Eisenspeicherung in der Leber, erörtert werden.

1. Serumeisenspiegel

Als verbreitetstes Verfahren dürfte wohl die Bestimmung der Eisenkonzentration im Serum gelten. Wie allgemein anerkannt ist, ist der Serumeisenspiegel bei klinisch manifester Hämochromatose und nach Edwards (17) und anderen ebenso bei massiver Eisenspeicherung Grad 3 -4 bei klinisch nicht manifester Hämochromatose deutlich pathologisch erhöht. Zur Frühdiagnose, also bei Eisenablagerungen in den Leberzellen von Grad 1 bis 2, kann die Bestimmung der Serumeisenkonzentration zwar nützlich sein, aber sie ist unzulässig (19). Nach Halliday (23) erreichte der Anstieg des Serumeisenspiegels nur bei 76 % von Verwandten mit pathologischer Eisenspeicherung den pathologischen Bereich, während er bei 10 % (falsch positiv) erhöht war, ohne daß eine Eisenspeicherung in der Leber vorlag. In einer Untersuchung von Crosby (11) weisen 6 % von normalen Kontrollpersonen pathologisch erhöhte Serumeisenspiegel von größer 200 mcg/100 ml auf. Nach Edwards (17) schwanken die Serumeisenkonzentrationen gerade bei Frühstadien der Eisenspeicherungs Krankheit erheblich, so daß man nur durch Mehrfachbestimmungen im Abstand von einigen Wochen zuverlässige Werte erhält. Somit ist der Wert der Serumeisenbestimmung für die Frühdiagnose vorsichtig zu beurteilen.

2. Prozentuale Sättigung der Eisenbindungskapazität

Durch die Verminderung der Transferrinkonzentration im Serum und damit der Eisenbindungskapazität und die Erhöhung der Serum-eisenkonzentration nimmt im Verlauf der Erkrankung die freie Eisenbindungskapazität kontinuierlich ab. Die prozentuale Sättigung der Eisenbindungskapazität nimmt immer höhere Werte an und erreicht schließlich 100 %. Dies gilt als ein sehr zuverlässiges Zeichen bei der Diagnose einer manifesten oder einer klinisch latenten idiopathischen Hämochromatose mit Eisenspeicherung Grad 3 - 4. Nach Edwards (17) fanden sich aber auch in den Frühstadien mit einer Leberparenchymsiderose von Grad 2 bei allen Betroffenen erhöhte Transferrinsättigung von über 50 %. Dabei waren diese Werte ebenso wie das Serumeisen in diesem Stadium großen Schwankungen unterworfen, so daß auch hier nur Mehrfachbestimmungen aussagekräftig waren. Die Transferrinsättigung erwies sich als zuverlässiger als die Serumeisenkonzentration. (Ein Befund, der auch von M. Simon et al erhoben wird (44)). In der Studie von Halliday (23) war bei allen Verwandten mit pathologischer Eisenspeicherung in der Leber auch die Transferrinsättigung erhöht!

Aber auch bei einem Drittel der normalen Verwandten ohne pathologischen Eisenspeicherung lag die Transferrinsättigung im pathologischen Bereich. Rowe stellte eine signifikante Korrelation zwischen der Sättigung der Eisenbindungskapazität und dem Schweregrad der Eisenablagerung fest. (36).

3. Serumferritin

Der Serumferritinspiegel korreliert eher mit dem Gesamtkörper-eisenspeicher als mit dem in der Leber abgelagerten Eisen (17/36). Da die Leber früher als andere Organe mit Eisen überladen wird, erreicht der Serumeisenferritinspiegel pathologische Werte erst eine gewisse Zeit nachdem der Eisengehalt der Leber bereits hochgradig (Grad 3 - 4) vermehrt ist. Das Serumferritin ist also ein ausgezeichneter Parameter für die Höhe des mobilisierbaren Eisens im gesamten Körper. Es weist pathologische Werte bei latenter und manifester idiopathischer Hämochromatose auf. Bei Frühstadien der idiopathischen Hämochromatose ist seine diagnostische Wertigkeit jedoch seit Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Während Halliday berichtet, daß das Serumferritin bei allen Verwandten (98 %) mit pathologischer Eisenablagerung in der Leber erhöht war (23) und diese Erhöhung nur bei 1,8 % falsch positiv war, streiten andere Autoren die Eignung des Serumferritins für die Frühdiagnose der Hämochromatose ab. Wands (13/48) fand, daß sich die Serumferritinkonzentrationen bei von der Erkrankung betroffenen Familienmitgliedern nicht von denen gesunder Kontrollen unterschieden und daß sie nicht mit dem Speichereisen, dem Serumeisenspiegel und der Transferrinsättigung korrelierten. Nach Edwards und Feller (17/19) finden sich erhöhte Serumferritinwerte nur bei einem Teil der Verwandten im Frühstadium der Hämochromatose, bei Rowe (36) zeigten 19 von 20 Familienmitgliedern mit Eisenspeicherung in der Leber normale Serumferritinspiegel.

Erneut belebt wurde die Diskussion, als 1979 Simon et. al. (5) herausfand, daß sich HLA-halbidentische Männer von HLA-verschiedenen und gesunden Kontrollen nur im Serumferritinspiegel Statistisch signifikant unterscheiden.

Dagegen wurde in einer gleichzeitig veröffentlichten Studie von Cartwright (10) berichtet, daß die HLA-halbidentischen zwar in der Transferrinsättigung, im chemisch bestimmten Eisengehalt des Lebergewebes und in der mikroskopisch sichtbaren Eisenablagerung im Lebergewebe sowie zum Teil auch im Serumeisenspiegel, nicht aber im Serumferritinspiegel und in der Eisenausscheidung im Urin nach Desferrioxamingabe gegenüber Normalpersonen statistisch signifikant differierten. Außerdem fand Cartwright, daß bei diesen vermutlich Heterozygoten das Serumferritin mit dem Alter progressiv ansteigt und zwar parallel zum Anstieg, den er bei Normalpersonen feststellte, so daß die Werte in kleiner Altersstufe signifikant voneinander abwichen. somit ist die Eignung der Serumferritinbestimmung in der Frühdiagnose weder als Screeningverfahren bei der Untersuchung von Verwandten von Patienten noch als "Marker" für Heterozygotie (vgl. 5) gesichert.

4. Desferrioxamintest

Nach Edwards (17) "mißt" der Desferrioxamintest den gleichen "Eisenpool" wie die Serumferritinbestimmung. Das Verhalten des Desferrioxamintests ähnelt somit weitgehend dem des Serumferritinspiegels. Dies wird auch durch die Beobachtungen von Feller (19) und Cartwright (10) bekräftigt. Damit kommt dem Desferrioxamintest ebenso wie der Serumferritinbestimmung in der Frühdiagnostik der idiopathischen Hämochromatose nur eine eingeschränkte Bedeutung zu.

Nach Edwards (17) sind die frühesten Veränderungen im Verlauf der Erkrankung an einer idiopathischen Hämochromatose neben der Zunahme der Eisenkonzentration im Lebergewebe und des färbbaren Leberzelleisens eine pathologische Erhöhung des Serumeisenspiegels und der Transferrinsättigung, während der Serumferritinspiegel und die Eisenausscheidung im Urin nach Desferrioxamingabe erst später pathologische Werte erreichen.

Somit sind zur Zeit trotz der großen Labilität der Werte in diesem Stadium die Serumeisenbestimmung und die Ermittlung der Transferrinsättigung die einfachsten und sichersten Untersuchungsverfahren in der Frühdiagnose der idiopathischen Hämochromatose - also einer noch relativ geringgradigen pathologischen Eisenspeicherung in der Leber - bei Verwandten von Hämochromatosepatienten, denen bei pathologischem Ausfall andere Untersuchungen, vor allem auch die invasiven zur genaueren Messung des Eisengehaltes im Lebergewebe folgen müssen.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie sowie anderer Untersuchungen (10/29) besteht gegenwärtig das geeignetste Vorgehen bei der Untersuchung von Verwandten von Hämochromatosepatienten in einer HLA-Typisierung zusammen mit einer mehrmaligen Bestimmung des Serumeisenspiegels und der Transferrinsättigung (17/28). Durch die HLA-Zypisierung gelingt eine Einteilung in Personen mit hohem Risiko (=HLA-identische mit dem Propositus), Personen mit mittlerem Risiko (= Übereinstimmung in einem Haplotyp) und solche mit geringem Risiko (= vom Probanden HLA-verschiedene), ebenfalls an einer idiopathischen Hämochromatose zu erkranken.

Aus dieser Erörterung über die Eignung von Untersuchungsmethoden für die Frühdiagnostik der idiopathischen Hämochromatose ist abzuleiten, daß es sich bei den neun mit dem jeweiligen Propositus HLA-identischen sowie sechs HLA-halbidentischen Familienangehörigen, die sowohl hochgradig pathologische Serumeisenkonzentration als auch prozentuale Sättigung der Eisenbindungskapazität von über 74 % aufwiesen, um latent Erkrankte mit einer ausgeprägten Siderose der Leber handeln müßte. (Bei zwei dieser Verwandten (33 I1 und 20 II 1) wurde dies inzwischen auch histologisch bestätigt.) Bei den 17 HLA-halbidentischen Familienmitgliedern mit Sättigungswerten zwischen 50 und 75 % und z. T. auch pathologischen Serumeisenkonzentrationen dürfte es sich wenigstens zum Teil um Frühstadien der Erkrankung handeln.

(Korrelation zwischen erhöhten Sättigungswerten der Eisenbindungskapazität mit einer Siderose der Leber (36)).

Therapie der idiopathischen Hämochromatose

Da - wie in der Einleitung diskutiert - der Pathomechanismus der idiopathischen Hämochromatose unbekannt ist, konzentrieren sich die derzeitigen therapeutischen Anstrengungen auf die Entfernung des Speichereisens aus dem Organismus. Daneben steht bei vielen Patienten, vor allem bei denen, die sich keiner solchen Entspeicherungstherapie unterziehen, die symptomatische Behandlung z. B. des Diabetes mellitus, von Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Gelenkbeschwerden usw. im Vordergrund. Im wesentlichen bieten sich zwei Möglichkeiten, Eisen aus dem Organismus zu entfernen. Vorübergehend wurde in den letzten Jahrzehnten in einigen Zentren die Applikation von Chelatbildnern bevorzugt. Diese wurden sowohl oral zur Bindung und damit zur Verhinderung der Resorption des Eisens in der Nahrung als auch parenteral (i. m) appliziert, um bereits im Organismus vorhandenes Eisen zu binden und über die Nieren auszuscheiden. Einige Patienten dieser Studie wurde z. T. erfolgreich mit Desferrioxamininjektionen behandelt. (z.B. Patient 28 S. 48, Patient 31 S. 51 und Patient 32 S. 52). Die Eisenmengen, die auf diese Weise zur Ausscheidung gebracht werden können, sind jedoch pro Injektionsbehandlung relativ gering (22), so daß in jedem Fall eine langzeitige Behandlung erforderlich wird (bis zu mehr als 1000 Injektionen). Neben den bekannten Nebenwirkungen solcher Chelatbilder (die beim Ditripentat bei Fall 18 dieser Studie - S. 39 - erheblich waren und zum Abbruch der Behandlung führten) wirkt insbesondere die langwierige Injektionstherapie belastend.

Die wichtigste therapeutische Möglichkeit zur Entfernung von pathologischem Speichereisens aus dem Körper stellt die Aderlaßtherapie dar. Diese wird meist mit einer anschließenden Retransfusion des Eigenplasmas durchgeführt, um den Eiweißverlust möglichst gering zu halten. Dadurch wird die Belastung des Patienten durch die Aderlässe vermindert. Die Therapie kann rascher durchgeführt werden, d. h. ein Eisenmangel, der sich in einer entsprechenden Anämie widerspiegelt, wird schneller erreicht. Bomford und Williams veröffentlichten 1976 eine große Studie über die Langzeitergebnisse der Aderlaßtherapie bei 85 Patienten, die zum Großteil bereits an einer Leberzirrhose litten, im Vergleich zu Patienten, die nicht behandelt wurden. (7) Die Ergebnisse dieser Studie sollen im folgenden wiedergegeben werden. 5 bzw. 10 Jahre nach der Diagnosestellung lebten noch 66 bzw. 32 % der zur Ader gelassenen Patienten gegenüber 18 bzw 6 % der nicht behandelten Patienten. Die mittlere Überlebensdauer betrug 63,4 Monate bei den behandelten und 17,8 Monate bei den unbehandelten Hämochromatosepatienten. Damit konnte eindeutig gezeigt werden, daß die Aderlaßtherapie bei Hämochromatose eine eindrucksvolle Lebensverlängerung bewirkt.

Bei 28 % der Diabetiker trat eine Besserung ein. Ähnliche Einzelfälle wurden auch in der vorliegenden Studie bekannt. (z. B. Patient 10 S. 23 oder Patient 15 S. 27). Allerdings verschlechterte sich der Diabetes mellitus trotz Therapie mit Aderlässen bei sieben Hämochromatosepatienten in der Studie von Bomford. Bei keinem einzigen der unbehandelten Patienten wurde eine Besserung des Diabetes mellitus verzeichnet.

Die Hepatomegalie und die auffallende Hautverfärbung bildeten sich durch die Therapie deutlich zurück. Bei der Hälfte der Patienten mit pathologischen Leberwerten und Leberfunktionsprüfungen normalisierten sich diese Parameter durch die Behandlung.

Eine portale Hypertension, Ösophagusvarizen, Hodenatrophie und die Arthropathie konnten durch eine Aderlaßtherapie nicht beeinflusst werden.

Nur bei sieben von 56 Patienten mit Leberzirrhose wurde eine Besserung des histologischen Befundes der Leber verzeichnet, die in einer Rückbildung der vorher gesicherten Zirrhose in eine portale Fibrose zur Darstellung kam. Sehr selten wurde der gegenteilige Befund - eine Zunahme der Fibrose zu einer Zirrhose-beobachtet. Eine solche Rückbildung der Zirrhose durch die Aderlaßtherapie wird nach Bomford auch von anderen Autoren berichtet. In der vorliegenden Studie wurde eine solche Rückbildung des zirrhotischen Umbaues des Leberparenchyms beim Patienten 7 (s. 20) histologisch nachgewiesen. Ob dieser Rückbildungsprozeß durch die Aderlaßtherapie, also durch eine Entfernung des vermutlich schädigenden Agens, des Eisens, möglich ist, bleibt aber umstritten. Eine Erklärung für die vermeintliche Rückbildung wäre eine lokale Fibrose bzw. Zirrhose des Lebergewebes, die bei Nadelbiopsien an verschiedenen Stellen zu unterschiedlichen histologischen Untersuchungsergebnissen führt und somit auch eine Besserung vortäuschen könnte. Dies würde jedoch den Wert der Aderlaßbehandlung, der durch die klinische und laborchemische Besserung des Leberleidens gesichert ist, nicht mindern.

Da mehr als die Hälfte der behandelten Patienten von Bomford und Williams an einem primären Leberzellkarzinom oder an einem anderen Malignom verstarben, - dies bedeutet eine auffallende Häufung gegenüber der statistisch zu erwartenden Anzahl - wird das erhöhte Malignomrisiko bei Hämochromatosepatienten durch die Aderlaßtherapie nicht verringert.

Da durch die Aderlaßtherapie der ursächliche Defekt, der für die Manifestation der idiopathischen Hämochromatose verantwortlich zu machen ist und der zu einer vermehrten Eisenaufnahme aus dem Darm führt, sicherlich unberührt bleibt und die Eisenresorption durch die iatrogene Eisenmangelanämie zusätzlich angeregt wird, ist die Therapie nach Erreichen einer Entspeicherung der pathologisch abgelagerten Eisens noch nicht beendet. Nach Bomford kann die Behandlung einerseits intermittierend nach einem größeren Zeitabstand wieder aufgenommen werden oder ohne Pause mit geringerer Frequenz (etwa alle drei Monate ein Aderlaß) fortgeführt werden (7). Der Vorteil der ersten Form wäre eine zwischenzeitliche Besserung der Eisenmangelanämie und damit ein Wegfallen des zusätzlichen Reizes für die Eisenresorption. Dafür kommt es aber zu einer neuen Eisenspeicherung und damit zum erneuten Einwirken des vermutlich schädigenden Agens. Also dürfte die ununterbrochene Weiterführung der Therapie in Abständen, die eine Aufrechterhaltung des Eisenmangels gewährleisten, die optimalere Dauertherapieform darstellen. Daß eine solche Dauertherapie erforderlich ist, zeigen auch diejenigen Fälle der vorliegenden Studie, bei denen es nach Absetzen jeglicher Therapie zur erneuten massiven Eisenspeicherung in der Leber kam (Patient 21 S.36) oder diejenigen, die, nachdem eine erneute Entspeicherungstherapie versäumt wurde, einen zirrhotischen Umbau der Leber entwickelten. (Patient 52)

Betrachtet man die Ergebnisse der Studie Bomfords und Williams (7) und die der vorliegenden Familienuntersuchung, so läßt sich folgern:

1. Die statistisch signifikante Lebensverlängerung sowie die Besserung des Krankheitsbildes durch eine Entfernung des pathologischen Speichereisens aus dem Organismus durch eine konsequente Aderlaßtherapie bestätigen die Existenz einer wirkungsvollen Behandlung der idiopathischen Hämochromatose.
2. Da Spätfolgen der Erkrankung wie portale Hypertensio, Ösophagusvarizen und in den meisten Fällen die Leberzirrhose mit dem erhöhten Risiko der malignen Entartung sich durch diese Therapie nicht mehr zurückbilden, ist es wichtig, die Behandlung möglichst frühzeitig einzuleiten, um die genannten Spätfolgen zu verhindern oder wenigsten möglichst lange hinaus zu zögern. (22)
3. In allen in den letzten Jahren veröffentlichten Familienstudien wurde übereinstimmend über einen relativ hohen Prozentsatz von Familienangehörigen der Propositi berichtet, die unterschiedliche Grade einer Eisenspeicherung bis hin zum Vollbild der idiopathischen Hämochromatose aufwiesen. So waren z. B. in einer umfangreichen Untersuchung von Simon (44) 78 von 499 Verwandten, also etwa 15 % betroffen. In der vorliegenden Studie wurde bei 15 von 98 Familienmitgliedern bei wiederholten Bestimmungen der Serumeisenkonzentration und der Sättigung der Eisenbindungskapazität eindeutig pathologische Werte ermittelt, die eine Erkrankung an idiopathischer Hämochromatose wahrscheinlich macht. Nur zwei dieser Verwandten waren bisher bereit, eine Leberpunktion vornehmen zu lassen, wobei die Vermutungsdiagnose einer idiopathischen Hämochromatose gesichert werden konnte. Bei weiteren 17 Familienangehörigen wurden bei den genannten Parametern leichtere Abweichungen vom Normbereich bestimmt.

Aus diesen Befunden ergibt sich die Notwendigkeit, alle Familienmitglieder von Hämochromatosepatienten auf das Vorliegen einer Störung des Eisenstoffwechsels zu untersuchen.

4. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie weiterer Untersuchungen von Simon (5/42), Cartwright (10) und Lipinski (29) zeigen, daß in den meisten Familien durch die HLA-Typisierung eine Einteilung der Mitglieder in verschiedene Risikogruppen möglich ist, wobei die mit dem Patienten HLA-identischen Verwandten das höchste, die vom Patienten HLA-verschiedenen Angehörigen ein geringes Erkrankungsrisiko besitzen. Die mit dem Propositus HLA-halbidentischen Familienmitglieder nahmen eine Mittelstellung ein. Bei einem kleinen Prozentsatz dieser Personengruppe kann sich das Vollbild einer idiopathischen Hämochromatose entwickeln; ein größerer Anteil von halbidentischen Verwandten zeigte geringere Abweichungen im Eisenstoffwechsel.
5. In Anbetracht des hohen Erkrankungsrisiko sollten bei allen Familienangehörigen Bestimmungen der Serumeisenkonzentration, der Sättigung der Eisenbindungskapazität und eventuell des Serumferritinspiegels vorgenommen werden und in bestimmten Zeitabständen, die eventuell nach dem Ergebnis der HLA-Typisierung modifiziert werden können, kontrolliert werden. Insbesondere sollte die Gruppe der HLA-identischen Verwandten auf Grund des besonders hohen Erkrankungsrisiko sorgfältig überwacht werden.
Ziel dieses Vorgehens ist, die bisher selten diagnostizierten Frühstadien der idiopathischen Hämochromatose wenigstens bei den Familienangehörigen von Patienten zu erfassen, um durch rechtzeitige eingeleitete Therapiemaßnahmen die Entwicklung von irreversiblen Organschäden zu vermeiden.

Im Interesse dieser Früherkennung kann die HLA-Typisierung insbesondere bei der Erfassung von Personen mit hohem Erkrankungsrisiko einen wertvollen Beitrag leisten.

Literaturnachweis

- (1) Albert ED Scholz Setal.
Representative HLA-Phenotype and Haplotype Frequencies
of German Population
Z Immun.-Forsch. Bd. 148, S. 367 -413 (1975)
- (2) Albert ED
The major histocompatibility complex in man
Clinics in Rheumatic Diseases Vol 3 No 2 Aug 1977
- (3) Albert ED, Rittner C, Scholz S, Kuntz B, Mickey MR
Three Point Association of HLA-A, B, Bf Haplotypes
Deduced in 200 Parents of 100 Families,
Scand J. Immunol 6, 459 - 464, 1977
- (4) Astaldi G et al
The iron content of Jejunal mucosa obtained by Crosby'a
biopsy in hemochromatosis and hemosiderosis
Blood 28: 70-82, 1966
- (5) Beaumont C. Simon M, Fauchet R et al
Serum ferritin as a possible marker of the hemochromatosis
allele
N Engl J Med 301:169 - 174, 1979
- (6) Becker PE

Thieme 1974
- (7) Bomford A et al
Long term results of venesection therapy in i. h.
Q J Med 45 : 611 - 623 Oct 1976
- (8) Bomford A, Eddleston ALWF, Kennedy LA et al Histocompatibility
antigens als markers of abnormal iron metabolism inpatients
with idiopathic haemochromatosis and their relatives
Lancet 1, 327 - 329, (1977)

- (9) Bomford A, et al.
Inheritance of idiopathic hemochromatosis
Lancet, 504, Sept 3 1977
- (10) Cartwright GE, Edwards CQ, Karvitz K et al
Hereditary hemochromatosis: phenotypic expression of
the disease
N Engl J. Med 301:175 - 179, 1979
- (11) Crosby WH et al
Serum Iron levels in ostensibly normal people
JAMA Vol 227 No3S 310 - 312, 1974
- (12) Crosby WH et al
Hemochromatosis (Iron storage disease)
JAMA Vol 228 no 6 S 743, 1974
- (13) Crosby W H.
Normal serum-ferritin in precirrhtic hemochromatosis
N Engl. J. Med Vol 296 No 19, 1116, 1977
- (14) Davison RH
Inheritance of Hemochromatosis: A report on a family with
consanguinity
Brit Med J S 1262, Nov 11 1961
- (15) Dyrszka H. Eberhardt G. Eckert G
HLA-Phenotyp and Hemochromatosis in Germany
Gastroenterology 75 (3): 555-6, 1978
- (16) Dyrszka H. Eberhardt G. Eckert G
The Distribution of HLA-Antigens in German Patients with
Idiopathic Hemochromatosis
Klinische Wochenschrift Jg 57 Heft 10, S. 529, 1979

- (17) Edwards CQ, et. al.
Hereditary hemochromatosis: Diagnosis in siblings and children N Engl J Med Vol 297 No 1 S 7 July 7, 1977
- (18) Fauchet R. Genetet N. et. al.
HLA Determinants in Idiopathic Hemochromatosis
Tissue Antigens 14, 10 - 14, 1979
- (19) Feller ER. et.al.
Familial hemochromatosis: Physiologic Studies in the precirrhotic stage of the disease
N Engl J. Med Vol 296 No 2 1422 June 1977
- (20) Giebner U, Schattenkirchner M.
Arthropathie bei i. H. (1981) in press
- (21) Goossens JP. et al
Inheritance of idiopathic hemochromatosis
Lancet May 21, 1106 -1107, 1977
- (22) Grace ND, Powell LW
Iron stroage disorders of the liver
Gastroenterology 64: 1257, 1974
- (23) Halliday J. W. et al
Serum-ferritin in diagnosis of haemochromatosis
Lancet 1; 621 - 624, 1977
- (24) Henke J. Ungar W
HLA-antigens in idiopathic hemochromatosis, preliminary report Z. Immun Forsch vor 154, pp 41 - 43, 1978

- (25) Kidd KK
Genetic linkage and hemochromatosis
N Engl J. Med 301: 209 - 210, 1979
- (26) Kühnl P. Kaltwasser JP, Seidl S
HLA Antigens in Patients with Idiopathic Hemochromatosis
Tissue Antigens 12, 398 - 401, 1978
- (27) Laukens P. Versieck J. De Potter E, Barbier F.
Association of HLA-Antigens with idiopathic hemochromatosis
Gastroenterology 74, 1351, 1978
- (28) Leading article
The detection of early hemochromatosis
Nutrition reviews Vol 36 No 3 S. 76, March 1978
- (29) Lipinski R, Hors J, Saleun JP, Saddi R et al.
Idiopathic hemochromatosis linkage with HLA
Tissue Antigens 11, 471 - 474, 1978
- (30) Lloyd DA, Adams NR et al.
Histocompatibility antigens als markers of abnormal iron
metabolism in idiopathic hemochromatosis
CMA J Nov 4, Vol 119 S 1051, 1978
- (31) Motulsky AG
Genetics of hemochromatosis
N Engl J. Med 1291, 1979
- (32) Pollycove M
Hemochromatosis (chapter 49) in The Metabolic Basis of
Inherited Disease p.1127, 1978

- (33) Powell LW
Iron storage in relatives of patients with hemochromatosis
and in relatives of patients with alcoholic cirrhosis and
haemosiderosis
Quart J Med 34, 427 - 442, 1965
- (34) Powell LW et al
Hemochromatosis: 1980 Update
Gastroenterology 78: 374 - 381, 1980
- (35) Ross CE, Muir WA, et al
Hemochromatosis, Pathophysiologic and genetic considerations
Amer. J Clin Path. 63, 179 - 191, 1975
- (36) Rowe J, Wands J. et al.
Familial hemochromatosis: characteristics of the precirrhotic
stage in a large kindred
Medicine Vol 56 No 3 S 197, 1977
- (37) Scheinberg H
The genetics of hemochromatosis
Arch Intern Med 132: 126, 1973
- (38) Schumacher HR
Ultrastructural characteristics of the synovial membrane
in idiopathic hemochromatosis
Ann Rheum Dis 31: 465 - 473, 1972
- (39) Shewan WG, Mouat SA & Allan TM
HLA antigens in hemochromatosis
Brit Med J I, 281 - 282, 1976
- (40) Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet, R., & Genetet B.
Hemochromatose idiopathique: maladie associée à l'antigène
tissulaire HLA-A3?
Nouv. Press. Med. 4: 1432, 1975

- (41) Simon M, Bourel M, Fauchet R, et al: Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis Gut 17:332 - 334, 1976
- (42) Simon M, Bourel M, Genetet B, & Fauchet R.
Idiopathic hemochromatosis: demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing.
N Engl J Med 297:1017 - 1021, 1977
- (43) Simon M et al.
Hereditiy of idiopathic hemochromatosis
Lancet 1, 706, March 26. 1977
- (44) Simon M, Alexandre JL, Bourel M et al
Heredity of idiopathic hemochromatosis: a Study of 106 families
Clin Genet 11: 327 - 341, 1977
- (45) Simon M, Bourel M, Genetet B, et al
Idiopathic hemochromatosis an iron overload in alcoholic liver disease: differentiation by HLA phenotype
Gastroenterology: 73 : 655 - 658, 1977
- (46) Stevens FM, Walters JR, Watt DW, McCarthy CF
Letter Lancet May 21, 1107, 1977
- (47) Walter JM, Watt DW, Stevens FM & McCarthy CF
HLA antigens an hemochromatosis
Brit. Med J. 4, 520, 1975
- (48) Wands JR, Rowe JA et al
Normal serum ferritin concentrations in precirrhotic hemochromatosis N Engl J Med Vol 294 S 302 - 305, 1976
- (49) Williams R, Scheuer PU, Sherlock S
The Inheritance of idiopathic haemochromatosis
Quart J Med 31, 249 - 265, 1962

Z u s a m m e n f a s s u n g

M. Simon fand als erster eine enge Assoziation von HLA-Antigenen (HLA A3 und B14) mit der Erkrankung an i. H. (40). In der vorliegenden Studie wurde bei 38 Hämochromatosepatienten eine statistisch signifikante Häufung von HLA A3 (bei 58 %), eine nicht signifikante Häufung von HLA-B7 (bei 47,4 %) und eine ebenfalls nicht signifikante Häufung von DRW 2 (bei 48 %) ermittelt. Diese Ergebnisse unterscheidet sich von der von Simon in Frankreich durchgeführten Untersuchungen durch eine etwas geringere Frequenz von HLA A3 und dem Fehlen einer Häufung von HLA B14.

Es konnte gezeigt werden, daß die Kombinationen von HLA A3 mit B7 und HLA A3 mit B $\neq$ 7 in einer ähnlichen Verteilung vorlagen wie in einer Kontrollgruppe, während HLA B7 bevorzugt zusammen mit HLA A3 gekoppelt war. Hieraus und aus der regional unterschiedlichen Assoziation der Erkrankung mit B-Lokusantigenen wurde geschlossen, daß die wahrscheinlichste Erklärung für das vermehrte Auftreten bestimmter HLA-Antigene bei Hämochromatosepatienten eine benachbarte Lokalisation der Erbanlage für die Eisenstoffwechselstörung zum HLA - Locus des HLA-Systems auf dem Chromosom 6 sei. Die Beziehung zum B- und zum D - Locus schien aufgrund dieser Ergebnisse lockerer zu sein.

Es wurden außerdem 98 Familienmitglieder der 38 manifest Erkrankten untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß beinahe alle Geschwister, die mit dem Propositus beide HLA-Haplotypen gemeinsam hatten eine pathologisch erhöhte Serum-eisenkonzentration und vor allem einen pathologisch erhöhten Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität von größer 75 % aufwiesen.

Demgegenüber wurde bei keinem der Verwandten, die in keinem HLA-Haplotypen mit dem Propositus übereinstimmten, ein pathologisch erhöhter Serumeisenspiegel oder eine Sättigung der Eisenbindungskapazität von größer 50 % bestimmt. Bei Verwandten, die mit dem Propositus einen HLA-Haplotypen gemeinsam hatten, zeigten diese Parameter des Eisenstoffwechsels eine größere Variabilität. Sie lagen bei dieser Personengruppe teils im pathologischen Bereich wie bei den HLA-identischen Verwandten, teils bewegten sie sich im fraglich pathologischen Bereich. In der Mehrzahl der Fälle lagen sie unauffällig, wie bei den HLA-verschiedenen Familienangehörigen.

Im Wilcoxon U-Test für unpaare Stichproben wurde errechnet, daß sich die HLA-identischen sowohl von den HLA-halbidentischen als auch von den HLA-verschiedenen Verwandten im Serumeisenspiegel, im Wert für die freie Eisenbindungskapazität und im Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität statistisch signifikant unterschieden. Bei den Serumeisenkonzentrationen wurde ein solcher Unterschied auch zwischen den HLA-halbidentischen Männern und den HLA-verschiedenen Männerngefunden.

Simon wies 1977 (42) nach, daß in Familien mit mehreren Erkrankten diese überwiegend beide HLA-Haplotypen gemeinsam hatten.

In größeren Familienstudien wurde bereits früher ein Überwiegendes Auftreten der Erkrankung in einer Generation festgestellt, während manifeste Erkrankungen in vorangehenden und nachfolgenden Generationen auftraten. In solchen Familienuntersuchungen wird zum Teil zwischen manifester Erkrankung und unterschiedlich ausgeprägten Eisenstoffwechselstörung bei scheinbar "gesunden" Verwandten differenziert.

In einer Reihe von Fällen wird über Verwandtenehen in den betroffenen Familien berichtet, (wie auch in Fam 5. dieser Studie). Diese Befunde sprechen für einen autosomal rezessiven Bergang bei der i. H.. Allerdings läßt sich ein intermediärer Erbgang nicht ausschließen.

Das Vorkommen von Erkrankungsfällen in aufeinanderfolgenden Generationen, wurde in einigen Familien beobachtet.

Während die Vererbung der i. H. in den meisten Familien mit einem rezessiven Modell oder einem intermediärem Erbgang zu vereinbaren war, waren in diesen Familien mehr oder weniger wahrscheinliche Zusatzannahmen erforderlich, um sie mit einem solchen Erbmodus in Einklang zu bringen.

In einer Familie, die bereits durch die Klinik der Erkrankung, bei zwei sehr jungen Frauen auffiel, konnte keine Assoziation, zum HLA-System nachgewiesen werden.

So konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß neben einer häufigen HLA-assoziierten vermutlich autosomal rezessiv vererbten i. H. eine nicht HLA-assoziierte, aber ebenfalls autosomal rezessive Erkrankung vorkommt und daß neben möglicherweise auch noch andere Formen an nach einem autosomal dominanten Schema vererbt werden.

Mit Hilfe der HLA Typisierung ist es möglich, wenigstens in einem Teil der Familien von Erkrankten Verwandte in verschiedene Risikogruppen einzuteilen.

Inhaltsverzeichnis

A	<u>Einleitung</u>	Seite
	Das Krankheitsbild der idiopathischen Hämochromatose	3
	Pathophysiologie der i. H.	4
	Diskussion des genetischen Ursprungs der i. H. in der Vergangenheit	7
	Assoziation der i. H. mit bestimmten HLA-Antigenen	9
	Ziele der vorliegenden Studie	9
B	<u>Untersuchte Personen und Methoden</u>	
	Untersuchte Personen	10
	Krankheitsgeschichten	12
	Methoden	55
C	<u>Ergebnisse der vorliegenden Studie</u>	56
	Ergebnisse der HLA- und B-Zelltypisierung bei 38 Hämochromatosepatienten	56
	Häufigkeitsverteilung der HLA- und DRW-Antigene bei den untersuchten Hämochromatosepatienten	59
	Statistische Auswertung der Häufigkeitsverteilung der HLA- und DRW-Antigene bei 34 unverwandten Hämochromatosepatienten	65
	HLA- und DWR Antigene bei den miteinander verwandten Patienten	69

	Seite
Untersuchung der Haplotypenfrequenzen	70
Häufigkeit von HLA B 14	75
Homozygotie	76
Kopplung von DRW-Antigenen mit HLA-A / B Antigenen	76
Ergebnisse der Familienuntersuchung	77
Statistische Untersuchung der Ergebnisse bei den "gesunden" Familienmitgliedern	111
 D <u>Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie</u>	
HLA-Antigene bei idiopathischer Hämochromatose	117
DRW-Antigene bei i. H.	122
Diskussion der Ätiologie der Häufigkeit von HLA-A3 bei i. H.	123
HLA-A3 als genetischer Marker der i. H. ?	126
Bedeutung der HLA-Typisierung in der Frühdiagnose der i. H. bei Verwandten von Hämochromatosepatienten	130
Genetik der i. H.	139
Diskussion der Stammbäume der untersuchten Familien	147
Frühdiagnose der i. H. bei Verwandten von Hämochromatose- patienten - Diskussion der Methoden	160
Therapie der idiopathischen Hämochromatose	167

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prov. Dr. med. E. Albert für die Vermittlung der theoretischen Grundlagen dieser Arbeit und für die Durchführung der HLA-Typisierungen danken. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. Schattenkirchner, auf dessen Initiative hin diese Arbeit begonnen wurde, für die organisatorische Leitung der Arbeit.

Allen Mitarbeitern des Nationalen Referenzlabors für HLA-Typisierung, insbesondere Fr. Bayer, den Mitarbeitern von Herrn Prof. Dr. med. M. Schattenkirchner, besonders aber Frl. Stiehler, möchte ich für die Durchführung der Laboruntersuchungen herzlich danken.

Herrn Chefarzt Dr. E. Kautzsch, Herrn Chefarzt Dr. H. Bannaski, Frau Dr. M. Weinzieß und Herrn Oberarzt Dr. D. Huhn danke ich für die Vermittlung von Patienten mit gesicherter idiopathischer Hämochromatose.

Vor allem danke ich auch den 38 Patienten und allen ihren Familienmitgliedern für ihre Mitarbeit.

Lebenslauf

Am 5. Mai 1955 wurde ich in Steinhöring, Landkreis Ebersberg, geboren. Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule . Im Herbst 1965 trat ich an das Mathematisch naturwissenschaftliche Gymnasium in Grafing über, an dem ich im Mai 1974 die Reifeprüfung bestand. Von Juli 1974 bis April 1975 leistete ich meinen Grundwehrdienst. Im Sommersemester 1975 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mein Medizinstudium. Am 3. Juni 1981 bestand ich die Ärztliche Prüfung. Am 9. Juni 1981 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Seit 1. Juli 1981 bin ich als Arzt an einer Internen Abteilung eines Städtischen Krankenhauses in München tätig.

